

# Die Suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung in der Diagnostik der Multiplen Sklerose

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

**Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität**

**von**

Dominik Harzheim  
geboren am 26. Februar 1985 in Duisburg

#### Gutachter

1. Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel, Jena
2. Prof. Dr. med. Christoph Redecker, Jena
3. Prof. Dr. med. Clemens Fitzek, Brandenburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.10.2012

---

## Abkürzungen und Formelzeichen

ADC	apparent diffusion coefficient
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
$\Delta B$	Differenz aus $B_{int}$ - $B_{ext}$
$B_0$	Stärke des Magnetfeldes in Tesla
$B_{ext}$	externe Feldverteilung
$B_{int}$	interne Feldverteilung
CNR	Kontrast-Rauschverhältnis (contrast to noise ratio)
CT	Computertomographie
$\chi$	magnetische Suszeptibilität
$\Delta\chi$	magnetischer Suszeptibilitätsunterschied zur Umgebung
DAI	diffus axonale Schädigung (Diffuse axonal injury)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	diffusion tensor imaging
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Score
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
FA	Flip Angle
FA	fraktionierte Anisotropie
FOV	Field of View
$\gamma$	gyromagnetisches Verhältnis
GRE	Gradienten Echo Sequenz
$h$	Plancksche Konstante
Hct	Hämatokrit
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
HLA	Human Leucocyte Antigen
$I$	Kernspin
$\hbar$	reduziertes plancksches Wirkungsquantum
$\hbar I$	Eigendrehimpuls
IDL	Interactive Data Language

---

KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
m	Magnetquantenzahl
M	Magnetisierung
M.	Morbus
M&M	Material und Methoden
$M_0$	magnetisches Summationsmoment
$\mu$	magnetisches Dipolmoment
$\mu_r$	relative Permeabilität
miP	Minimalwertprojektion
MR	Magnetresonanz (engl. Magnetic Resonance)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (engl. für MRT)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (engl. MRI)
MS	Multiple Sklerose
NPW	negativ prädiktiver Wert
NSF	nephrogene systemische Fibrose
$\omega_H F$	Hochfrequenzimpuls
$\omega_L$	Lamorfrequenz
PD	Protonendichte
PET	Positronenemissionstomographie
$\pi$	mathematische Konstante (Kreiszahl)
ppm	part per million
PPW	positiv prädiktiver Wert
P-Wert	statistischer Signifikanzwert
ROI	Region of Interest
s.	siehe
SEP	Sensibel evozierte Potentiale
SNR	Signal-Rauschverhältnis (Signal to Noise Ratio)
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Susceptibility Weighted Imaging)
T	Tesla
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TE	Echozeit (Time of Echo)
TR	Repetitionszeit (Time of Repetition)
VEP	Visuell evozierte Potentiale
ZNS	Zentralnervensystem

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1	Multiple Sklerose . . . . .	3
2.1.1	Allgemeine Einführung . . . . .	3
2.1.2	Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik und Therapie der Multiplen Sklerose . . . . .	4
	Ätiologie und Pathogenese . . . . .	4
2.1.3	Symptomatik und Krankheitsverlauf . . . . .	5
2.1.4	Therapie . . . . .	7
2.1.5	Diagnostik der Multiplen Sklerose . . . . .	8
2.2	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) . . . . .	10
2.2.1	Prinzip der MRT . . . . .	10
	Physikalische und technische Grundlagen . . . . .	11
	Untersuchungssequenzen . . . . .	16
2.2.2	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung . . . . .	16
	Magnetische Suszeptibilität . . . . .	17
	Suszeptibilitätsverteilungen im Körper . . . . .	17
	Akquisition und Rekonstruktion suszeptibilitätsgewichteter Bilder	19
	Klinische Anwendung der SWI . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Ziele</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>33</b>
4.1	Material . . . . .	33
4.1.1	Probanden . . . . .	33
4.1.2	Messaufbau . . . . .	35
4.2	Methoden . . . . .	36
4.2.1	Datenerhebung . . . . .	36
4.2.2	Datenauswertung . . . . .	37

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
5.1	Qualitative Auswertung . . . . .	41
5.2	Quantitative Auswertung . . . . .	49
5.2.1	Korrelationen . . . . .	51
5.2.2	SNR und CNR . . . . .	55
5.3	Venenbezug . . . . .	59
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
6.1	Qualitative Auswertung . . . . .	63
6.2	Quantitative Auswertung . . . . .	67
6.2.1	Korrelation . . . . .	70
6.2.2	SNR und CNR . . . . .	70
6.3	Venenbezug . . . . .	71
	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>76</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
	<b>Anhang</b>	<b>87</b>

# KAPITEL 1

---

## Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit einer sehr hohen sozialmedizinischen Bedeutung. Sie manifestiert sich überwiegend im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und stellt den häufigsten Grund für eine bleibende Behinderung im jungen Erwachsenenalter dar.

In der Diagnostik der MS spielt die Magnetresonanztomographie (MRT) dank ihrer hohen Sensitivität eine große Rolle. Schwächen sind bis dato ihre niedrige Spezifität und die bei der MS-Diagnostik erforderliche Applikation von potenziell schädlichem MR-Kontrastmittel. Im Bereich der MS Diagnostik ist die Suszeptibilitäts-gewichtete Bildgebung (SWI) eine viel versprechende neuartige Methode der Magnetresonanztomographie. Sie ist in der Lage sowohl venöse Gefäße von wenigen 100  $\mu\text{m}$  als auch kleinste Suszeptibilitätsänderungen nachzuweisen.

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob die SWI die oben genannten Schwächen der MRT zu beseitigen vermag. Hierzu wurden insgesamt 17 an Multipler Sklerose erkrankte Patienten (14 weiblich/3 männlich; Durchschnittsalter 42) an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen untersucht.

Um akute Läsionen von chronischen differenzieren zu können, erfolgte eine Kontrastmittelgabe mit Gadolinium-DTPA, das in einer neu entstandenen Läsion bis zu 4 Wochen anreichert. In der FLAIR Sequenz wurden MS Läsionen durch das Einzeichnen von regions of interest (ROI) gekennzeichnet. Diese ROIs wurden auf die SWI sowie andere Kontraste (z.B.  $T_1$ -gewichtete Bildgebung, Phase, Magnitude, ADC, etc.) übertragen. So konnten selektierte Regionen in verschiedenen Sequenzen charakterisiert und statistisch verglichen werden.

Bei der Auswertung der SWI Phasenbilder ließ sich nur ein kleiner Teil der im FLAIR Kontrast diagnostizierten Läsionen nachweisen. Sowohl SWI Phasen als auch Magnitudenkontrast zeigten ein sehr geringes Signal-zu-Rausch und Kontrast-zu-Rausch

Verhältnis; Größen die Parameter für die Qualität der Bildgebung darstellen. Damit ist die SWI, in der vorliegenden Studie, den konventionellen Sequenzen in der Diagnostik der MS unterlegen.

Im Phasenbild konnten sowohl ringförmige als auch homogen hypointense MS Herde beobachtet werden. Entsprechende Literaturquellen enthalten Hinweise, dass von der Läsionsmorphologie auf das Alter der Läsion geschlossen werden könne. Dies konnte in der aktuellen Studie nicht bestätigt werden, da beide beobachteten Läsionstypen chronischen Herden entsprachen und im konventionellen MRT keiner dieser Herde eine Kontrastmittel-Aufnahme (KM-Aufnahme) zeigte.

Auch über die quantitativ gemessenen Phasenwerte konnte keine Zuordnung der Läsionen in akute bzw. chronische erfolgen. Hier ist die vorliegende Studie jedoch limitiert, da nur eine geringe Anzahl an akuten Läsionen untersucht werden konnte. Um statistisch signifikante und endgültige Ergebnisse zu erhalten, müsste in künftigen Studien eine weitaus größere Anzahl an akuten Läsionen untersucht werden.

Darüber hinaus korrelieren Läsionslast und Läsionskonfiguration im Phasen- und Magnitudenbild nicht mit der Krankheitsdauer oder dem EDSS der MS-Patienten.

Zur Überprüfung der These des Venenbezugs der MS-Läsionen wurden schließlich bei den 17 MS-Patienten insgesamt 218 MS-Herde untersucht und mit 172 unspezifischen Glioseherden einer Vergleichspopulation von über 60 jährigen verglichen, die nicht an MS erkrankt waren.

Im rein quantitativen Vergleich des Venenbezugs der Läsionen beider Gruppen konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei einem qualitativen Vergleich hingegen, in dem der Venenbezug hinsichtlich einiger für die Multiple Sklerose typischer Charakteristika untersucht wurde, konnte ein diagnostischer Test mit einer hohen Spezifität für die an MS erkrankte Patientengruppe entwickelt werden. In der klinischen Anwendung wäre also denkbar, mittels SWI die Spezifität der MRT Untersuchung bei Multipler Sklerose zu erhöhen, indem der charakteristische venöse Bezug der Herde aufgezeigt würde.



## Grundlagen

### 2.1 Multiple Sklerose

#### 2.1.1 Allgemeine Einführung

Die Multiple Sklerose (Synonym: Encephalomyelitis disseminata) ist eine chronisch-entzündliche, oftmals schubförmig verlaufende Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems, die die häufigste Ursache einer bleibenden Behinderung und vorzeitigen Berentung im jungen Erwachsenenalter darstellt.

Weltweit sind etwa eine Million Menschen betroffen. In Deutschland liegt die Zahl der Erkrankten bei 67000 -138000 [Hein and Hopfenmüller, 2000]. Bei der Mehrzahl der Patienten manifestiert sich die Multiple Sklerose (MS) im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Selten bricht sie im Kindesalter oder nach dem 60. Lebensjahr aus [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer [Compston and Coles, 2008].

Sowohl in der Diagnostik wie auch in wichtigen Studien zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) hat die bildgebende Diagnostik, allen voran die Magnetresonanztomographie (MRT), in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen. Im klinischen Alltag müssen dabei häufig als MR-Kontrastmittel Präparate der seltenen Erde Gadolinium zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Läsionen eingesetzt werden. Da dies aber mit Nebenwirkungen verbunden sein kann, wäre der potenzielle Ersatz durch die suszeptibilitätsgewichtete MR-Bildgebung (SWI) ein großer Gewinn für alle Betroffenen der sozialmedizinisch so hochbedeutenden Erkrankung.



Abbildung 2.1: Weltweite Prävalenz der MS (Quelle: [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org) / 2010)

## 2.1.2 Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik und Therapie der Multiplen Sklerose

### Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der MS ist unbekannt. Es existieren jedoch zahlreiche Theorien hinsichtlich der Pathogenese, die durch epidemiologische Studien untermauert werden. Die Faktoren Umwelt, Virusinfektion oder genetische Disposition sind die Eckpfeiler der jeweiligen Theorie.

Für genetische Faktoren als Ursache sprechen die eindeutig nachweisbare Beziehung des HLA-Systems mit der MS wie auch Beobachtungen in Form von Zwillingsuntersuchungen [Kouri et al., 2011] [Handunnetthi et al., 2010]. So weisen Verwandte ersten Grades ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko auf [Baranzini et al., 2010] [Handunnetthi et al., 2010].

Die hohe Prävalenz der Erkrankung bei Kaukasiern im Vergleich zu Afrikanern und Asiaten (s. Abb. 2.1), gibt hingegen Anlass zu der Annahme, dass neben dem genetischen Hintergrund auch Umweltfaktoren wichtige Komponenten bei der Entstehung der MS darstellen [Schmidt and Hoffmann, 2006].

Die Infektionshypothese postuliert schließlich eine Kreuzaktivität zwischen einem Erreger und Proteinbestandteilen des Myelins als Auslöser der Erkrankung. Ein Virus konnte jedoch bisher weder isoliert noch experimentell [Karl F. Masuhr, 2007] nachgewiesen werden. Es gibt jedoch Studien, welche von einer Assoziation zwischen der EBV (Epstein-Barr-Virus) und MS Erkrankung bei Kindern ausgehen [Banwell et al., 2007]. Traditionell wurde die MS als Autoimmunerkrankung angesehen, bei der autoreaktive

T-Zellen einen Entzündungsprozess im Zentralnervensystem auslösen. Aufgrund der bekannten klinischen, radiologischen und morphologischen Heterogenität der Erkrankung wird immer häufiger von einer komplizierteren Immunpathogenese ausgegangen [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Ein gänzlich neuer Ansatz geht von einer venösen Störung als Ursache der MS aus. Studien konnten Abnormitäten im zerebral-venösen Rückfluss nachweisen [Zamboni et al., 2007] [Zamboni et al., 2009a] [Zamboni et al., 2009b]. Die charakteristischen strukturellen Merkmale der MS sind multifokale, entmarkte Plaques, die durch Demyelinisierung, axonale Schädigung, Verlust von Nervenfasern und Auftreten von gliösen Narben gekennzeichnet sind. Dabei besteht das entzündliche Infiltrat der MS-Läsion aus einer Ansammlung von T-Lymphozyten, wenigen B-Lymphozyten und Plasmazellen sowie aus Makrophagen-Mikroglia-Ansammlungen [Schmidt and Hoffmann, 2006].

Die Läsionen können dabei im gesamten Zentralnervensystem, deutlich bevorzugt jedoch in periventrikulären, juxtakortikalen und subkortikalen Bereichen, auftreten [Schmidt and Hoffmann, 2006].

### 2.1.3 Symptomatik und Krankheitsverlauf

Da sich bei der MS entzündliche Herde in unterschiedlichsten Regionen des Zentralnervensystems bilden, ist die Symptomatik vielgestaltig. Spastische Paresen, Extremitäten- und Gangataxie, zentrale Visusminderung, Doppelbilder, Parästhesien, Dysarthrie sowie Blasen- und Sexualstörungen gelten als typische Symptome. Spezifisch ist jedoch keines der genannten. Tabelle 2.2 zeigt die wichtigsten Symptome bezüglich ihrer Häufigkeit. Die Charcot-Trias ist durch den Intentionstremor, den Nystagmus und die skandierende Sprache gekennzeichnet und gilt als MS-typisch [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Einzelnen werden diese Symptome jedoch nur selten beobachtet.

Erste Symptome der MS treten meist zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr in Gestalt eines Schubes auf. Anfangs bilden sich diese häufig noch vollständig zurück, im späteren Verlauf kommt es dann vermehrt zu bleibenden neurologischen Defiziten. Insgesamt ist der Krankheitsverlauf dabei höchst variabel und nur schwer prognostizierbar. Das Spektrum reicht vom singulären Schub ohne nennenswerte neurologische Defizite bis hin zur raschen Ausbildung einer schweren Behinderung.

Dabei kann der Verlauf der MS in drei verschiedene Formen unterteilt werden. Den schubförmigen, den primär chronisch-progredienten und den sekundär chronisch-progredienten (s. Abb. 2.3).

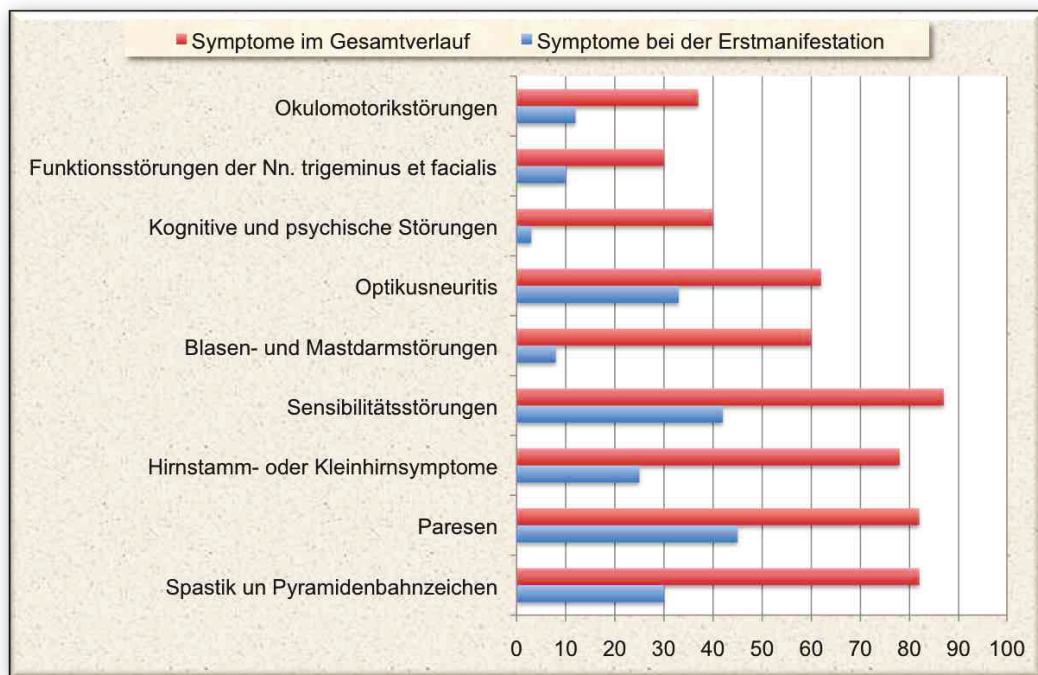


Abbildung 2.2: Häufigkeit der Symptomatik bei der MS (Quelle: modifiziert nach [Schmidt and Hoffmann, 2006]).

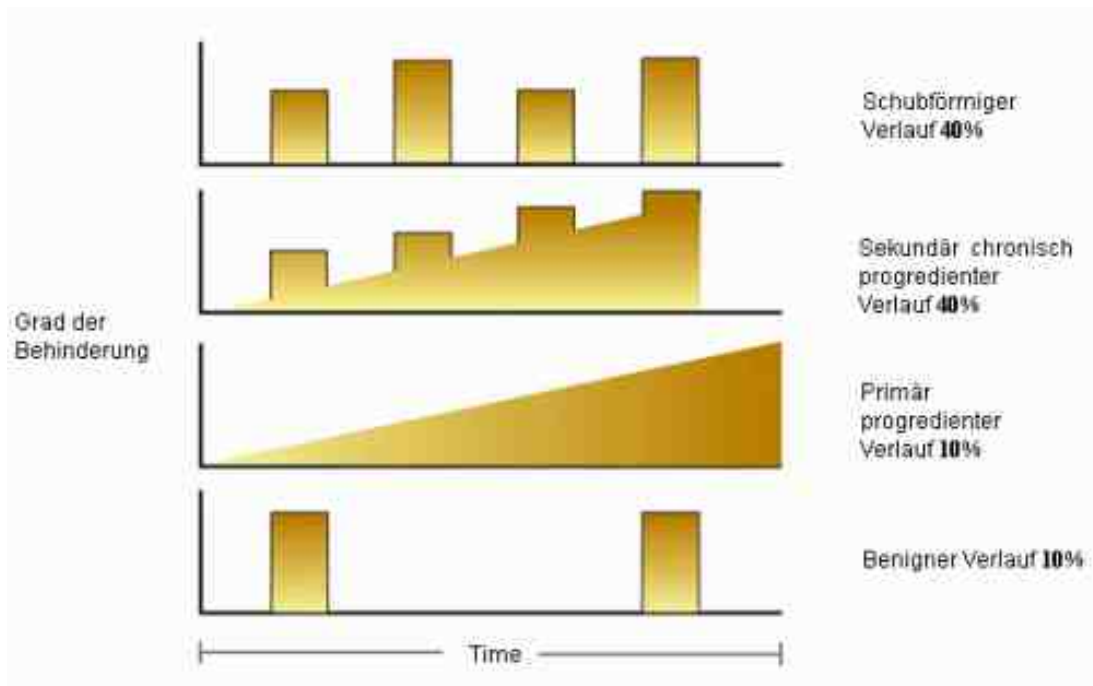


Abbildung 2.3: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (Quelle: [www.ms-netzwerk.de](http://www.ms-netzwerk.de) / 2010).

#### 2.1.4 Therapie

Die Multiple Sklerose ist bislang nicht heilbar. Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist daher, eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewährleisten. Dies wird insbesondere durch eine Verkürzung und Schwerminderung der Schübe, eine Reduktion der Schubfrequenz sowie eine Verlangsamung der Progredienz erreicht.

Prinzipiell stehen dafür drei therapeutische Optionen zur Verfügung: Die Therapie des akuten Schubes, beispielsweise durch eine Hochdosis-Glukokortikoid-Pulstherapie, die immunmodulatorische Langzeittherapie und die Behandlung symptomatischer Beschwerden. Die verschiedenen Optionen werden meist in Kombination und individuell angepasst angewendet.

Die immunmodulatorische Basistherapie greift auf verschiedene Präparate zurück. Zum Beispiel Interferon- $\beta$ , Azathioprin und Immunglobuline. Diese bewirken vor allem eine Reduktion der Schubfrequenz und eine Hemmung der Krankheitsprogression.

Nimmt die Schwere der Erkrankung trotz aller therapeutischer Bemühung weiterhin zu, kann als Eskalationstherapie auf Zytostatika, Immunsuppressiva und Plasmapherese zurückgegriffen werden. Diese sind jedoch mit einer Vielzahl von potentiellen Nebenwirkungen verbunden.

Eine vielversprechende Neuentwicklung in der Therapie der schubförmigen und sekundär chronisch-progredienten Verlaufsform stellt das Natalizumab, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, dar.

Schließlich ist die Behandlung symptomatischer Beschwerden eine wichtige Therapie-säule. Dabei hat die nicht-medikamentöse Behandlung von MS-Symptomen in jedem Krankheitsstadium einen hohen Stellenwert. Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie leisten einen wichtigen Beitrag in der Vorbeugung der Immobilisierung und der daraus folgenden Komplikationen.

### 2.1.5 Diagnostik der Multiplen Sklerose

Grundsätzlich gründet die Diagnose der MS auf anamnestische, klinische und weitere diagnostische Befunde. Zu diesen Untersuchungen gehören die Liquordiagnostik, die evozierten Potenziale und die Magnetresonanztomographie (MRT).

Ein typischer Liquorbefund für die MS ist durch eine lymphozytäre Pleozytose und einen positiven Nachweis oligoklonaler Banden gekennzeichnet. Dieser Befund kann sich jedoch auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen ergeben, ist also nicht spezifisch für die MS. Da das Ergebnis ferner über Jahre nahezu unverändert bleibt, eignet sich diese Untersuchung auch nicht für Verlaufs- oder Therapiekontrollen. Im Frühstadium besitzt die Liquordiagnostik jedoch eine hohe Sensitivität [Link and Huang, 2006].

Das Ableiten evozierter Potenziale in der MS-Diagnostik umfasst visuell evozierte Potenziale (VEP) zur Messung der Leitungsgeschwindigkeit der Sehbahn, sensibel evozierte Potentiale (SEP) zur Messung der Leitungsgeschwindigkeit der sensiblen Nervenbahnen und akustisch evozierte Potentiale (AEP) bei denen die Impulsweiterleitung der Hörbahn geprüft wird.

Pathologische Befunde der Impulsleitung sind die Latenzverzögerung, die Amplitudenverminderung und die Potenzialdispersion. Die genannten Pathologien können bei der Stimulation einer durch die MS demyelinisierten Nervenfasernachgewiesen werden, sie sind jedoch meist erst im späteren Verlauf der Erkrankung pathologisch verändert. Die Magnetresonanztomographie ist die sensitivste zusatzdiagnostische Untersuchung in der MS-Diagnostik. So sind in ca. 95% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits mehr als drei Läsionen nachweisbar. Bei sehr hoher Sensitivität ist die Spezifität der Untersuchung aber niedrig [Mittal et al., 2009]. Um die Spezifität der MRT-Untersuchung in der Diagnostik der MS zu erhöhen, wurden verschiedene diagnostische Kriterien eingeführt. Die in der modernen klinischen Routine gebräuchliche *McDonald-Klassifikation*, welche 2005 bezüglich einiger Kriterien revidiert wurde

[Polman et al., 2005], ist so aufgebaut, dass einzelne klinische oder zusatzdiagnostische Befunde nicht ausreichen, um eine valide Diagnose zu stellen. Die Kriterien fordern vielmehr eine Kombination verschiedener Methoden, bei denen der Nachweis von räumlicher und zeitlicher Dissemination der Läsionen in der Bildgebung im Vordergrund steht [McDonald et al., 2001].

Im MRT-Bild werden Läsionen in der T2-Wichtung hyperintens und in der T1-Wichtung hypointens abgebildet. Die Differenzierung von akuten und chronischen Läsionen wird durch die Anwendung von MR-Kontrastmitteln, meist paramagnetischen Gadolinium-Verbindungen, ermöglicht. Da es während der Entstehung von MS-Plaques frühzeitig zu einer Störung der Blut-Hirnschranke kommt, reichert sich das Kontrastmittel etwa bis zur dritten oder vierten Woche in den Läsionen an [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Die anfängliche Annahme, Gadolinium-Präparate seien im Gegensatz zu anderen Kontrastmitteln nahezu nebenwirkungslos, ist mittlerweile überholt. Vor allem die nephrotoxischen Auswirkungen und die starke Assoziation von Gadoliniumapplikation mit der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) haben zur Reevaluation des unkritischen Einsatzes des Kontrastmittels geführt [Fine and Perazella, 2010].

Die NSF wird durch eine Verdickung der Haut an Extremitäten und Torso mit daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen und Kontrakturen charakterisiert. Häufig kommt es im Verlauf zu einer Immobilität der Patienten. Betroffen sind ausschließlich Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion [Fine and Perazella, 2010]. Daher ist besonders bei diesem Patientengut die Indikation zur Gadoliniumgabe äußerst zurückhaltend zu stellen. Auch wenn es bis heute noch keinen klar identifizierten Grund als Ursache für die NSF gibt, konnte eine starke Assoziation der Erkrankung mit Gadolinium nachgewiesen werden [Penfield and Reilly, 2007].

Weiterhin ist im klinischen Alltag zu berücksichtigen, dass die Applikation von Gadolinium mit einer artifiziellen Veränderung mehrerer Laborwerte verbunden ist, allen voran der Hypokalziämie [Penfield and Reilly, 2007].

Ein neuer Ansatz in der MS-Diagnostik ist die Farb-Doppler Sonographie der zerebral-venösen Hämodynamik. Zamboni et al. konnten bei MS Patienten einen anormalen zerebral-venösen Abfluss nachweisen, der sich vor allem in einem erhöhten venösen Reflux Richtung Gehirn widerspiegelt [Zamboni et al., 2007]. Ausserdem konnten multiple extrakranielle Stenosen als potentielle Ursache für die chronisch cerebrospinale Insuffizienz identifiziert werden [Zamboni et al., 2009b].

## 2.2 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI)

Aufgrund der Möglichkeit Eisenablagerungen und Venen detailliert darzustellen, ist der Einsatz der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI) im Bereich der MS-Diagnostik besonders vielversprechend. Die SWI ist eine neue innovative Methode, die Magnituden- und Phaseninformationen einer räumlich hochaufgelösten, flusskompensierten 3D  $T_2^*$ -gewichteten Gradientenechosequenz mit einander verbindet [Rauscher et al., 2006].

Die magnetische Suszeptibilität (vom lateinischen *suszeptibilitas* „Übernahmefähigkeit“) beschreibt die Magnetisierbarkeit eines Objektes durch ein externes Magnetfeld und ist in der MR-Bildgebung Ursache vieler Artefakte, die zu Signalverlust und Bildverzerrungen führen können. Daher wurde sie in der Bildgebung bisher auch meist als störende Eigenschaft des Gewebes angesehen und ihr Einfluss auf die Bilderzeugung so gering wie möglich gehalten.

Bisher konzentrierte sich der Großteil der diagnostischen MR-Bildgebung auf die Magnitudeninformation  $T_2^*$ -gewichteter Bilder. Da sich die Phaseninformation jedoch im Gegensatz zum  $T_2^*$ -gewichteten Magnitudenbild proportional zu lokalen Magnetfeldänderungen verhält, kann durch sie beispielsweise der Eisengehalt oder der Sauerstoffgehalt des Blutes exakt bestimmt werden. Auch Hämosiderin, Ferritin, desoxygeniertes Blut oder Kalzium, die alle eine andere Suszeptibilität als ihre Umgebung besitzen, können somit erfasst werden [Haacke et al., 2009b].

Um ein besseres Verständnis der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung zu ermöglichen, wird im Folgenden kurz auf das zugrundeliegende Konzept der Magnetresonanztomographie eingegangen, um dann die physikalischen Eigenschaften und klinischen Anwendungsmöglichkeiten der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung näher zu erläutern.

### 2.2.1 Prinzip der MRT

Im Gegensatz zu Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Positronenemissionstomographie (PET), beruht die Magnetresonanztomographie nicht auf der Applikation ionisierender Strahlen, sondern nutzt die magnetischen Eigenschaften von Kernspins. Sie bietet einen hervorragenden Weichteilkontrast und ist in der Lage, verschiedenste Kontraste zu erzeugen. Je nach Wahl der Sequenz können unterschiedliche anatomische Strukturen hervorgehoben werden. Häufig angewandte Sequenzen sind z.B. die Protonen-, T1-, T2-Wichtung sowie die Diffusions- und Perfusionswichtung.



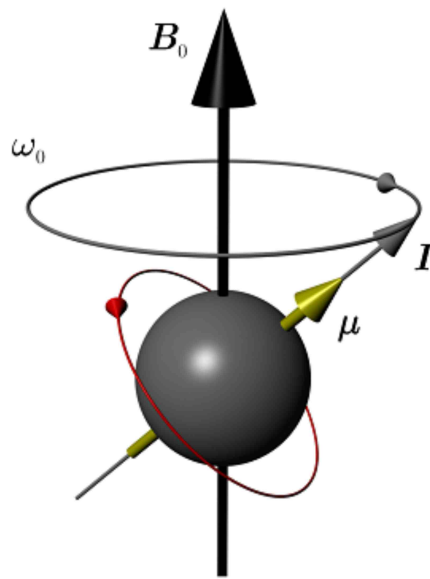


Abbildung 2.4: Modell eines präzedierenden Atomkerns (Quelle: [Ros, 2006])

All diesen Sequenzen liegen Relaxationsphänomene angeregter Protonen in einem äußeren starken Magnetfeld zugrunde. Dieses Magnetfeld wird durch einen supraleitenden Magneten erzeugt und weist in der klinischen Diagnostik eine Feldstärke von 0,5 bis 3 Tesla auf.

Zur Messung wird der Patient in das Zentrum des Magneten gefahren. Hier ist er von Gradientenspulen, welche für die räumliche Kodierung verantwortlich sind, und von speziellen Spulen, welche Hochfrequenzimpulse senden und empfangen, umgeben. Während bei anderen Verfahren, wie zum Beispiel der CT, nur ein Parameter (zB: Röntgenabsorption) für die Signalintensitätsverteilung bei der Bildgebung genutzt wird, nehmen bei der MRT mehrere gewebeabhängige Parameter Einfluss auf die Bildgebung. Hierbei handelt es sich beispielsweise um die Protonendichte und die T1- und T2-Relaxationszeit. Darüber hinaus spielen der Blutfluss und die Diffusion von Protonen eine wichtige Rolle.

### Physikalische und technische Grundlagen

Die Kernspinresonanz bildet die physikalische Grundlage der MRT. Für die Bildgebung werden hauptsächlich die Protonen der Wasserstoffatome ( $^1\text{H}^+$ ) verwendet, da sie den Großteil der Atomkerne mit ungerader Kernladungszahl im Körper ausmachen. Diese

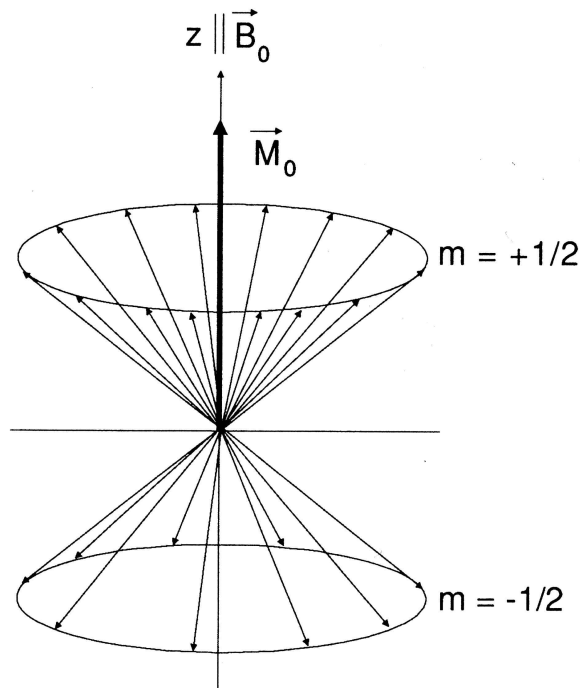


Abbildung 2.5: Anordnung der Spins entlang eines externen Magnetfeldes. Die Anzahl der parallel zu  $\vec{B}_0$  ausgerichteten Spins ( $m=+1/2$ ) ist auf Grund des energetisch günstigeren Zustandes leicht höher als die Zahl der antiparallelen Spins ( $m=-1/2$ ). Das resultierende magnetische Summationsmoment  $\vec{M}_0$  ist kollinear zu  $\vec{B}_0$ . (Quelle: [Reiser and Semmler, 1992])

Protonen haben zwei Eigenschaften, die von Bedeutung sind. Zum einen rotieren sie wie ein Kreisel um ihre eigene Achse (s. Abb. 2.4), wobei dieser Eigendrehimpuls Spin genannt wird. Zum anderen sind sie kleine Magnete, die sich durch (elektro)magnetische hochfrequente Pulse beeinflussen lassen.

Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenanzahl besitzen einen Kernspin  $\vec{I}$  und damit den Eigendrehimpuls  $\hbar\vec{I}$ . Der Eigendrehimpuls ist mit einem magnetischen Dipolmoment  $\vec{\mu}$  verbunden, das sich proportional zum Drehimpuls verhält:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \hbar\vec{I}$$

Hierbei bezeichnet die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis. Dieses hängt vom Atomkern ab und beträgt für Wasserstoffkerne  $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad/s/T}$  (s. Abb. 2.4).

Im Körper eines Menschen sind die individuellen magnetischen Momente der einzelnen Atome beliebig ausgerichtet und führen zu keiner makroskopischen Magnetisierung. Bei Anlage eines äußeren statischen homogenen Magnetfeldes  $\vec{B}_0$ , ist die z-Komponente

des magnetischen Momentes parallel oder antiparallel. Da die parallele Ausrichtung die energetisch günstigere Variante darstellt, überwiegen die magnetischen Momente mit paralleler z-Komponente und führen zu einem *magnetischen Summationsmoment*  $\vec{M}_0$ , die so genannte Magnetisierung (s. Abb. 2.5). Da die Orientierung der präzedierenden Dipole bezüglich der *xy-Ebene* (Spinphase) zufällig verteilt sind, heben sich die Anteile der Magnetisierungsvektoren untereinander auf. Damit zeigt der *magnetische Summationsmoment* in z-Richtung.

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses kommt es zu einer Energieübertragung (*Resonanz*) mit einer phasensynchronen Auslenkung von  $\vec{M}_0$  aus der z-Richtung. Der Winkel, um den  $\vec{M}_0$  gekippt wird, wird durch Dauer und Amplitude des Hochfrequenzpulses bestimmt. Um  $\vec{M}_0$  auszulenken, muss die Frequenz des Hochfrequenzpulses  $\omega_{\text{HF}}$  der *Lamorfrequenz*  $\omega_L$  entsprechen. Die *Lamorfrequenz*  $\omega_L$ , mit der die einzelnen

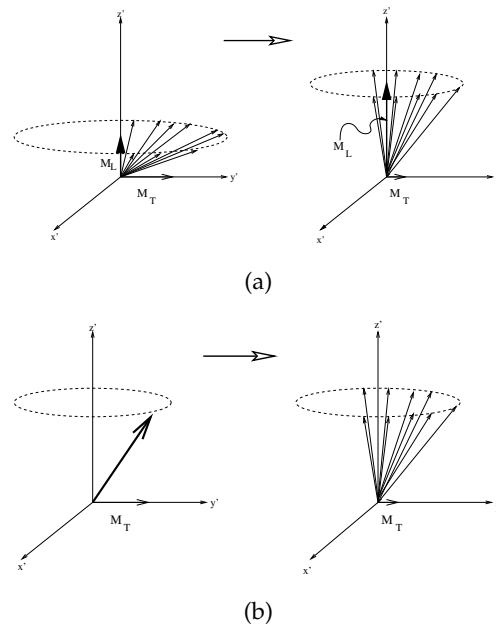


Abbildung 2.6: Das jeweils linke Bild stellt den Magnetisierungszustand der Atome unmittelbar nach der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses dar. Abbildung (a) zeigt die Spin-Gitter Relaxation: Der durch den HF-Impuls in die *xy-Ebene* gekippte Summationsvektor kehrt in den Ausgangszustand entlang der *z-Achse* zurück (Spin-Gitter Relaxation). Abbildung (b) zeigt die Spin-Spin Relaxation: Die Spins kehren in den asynchronen Ausgangszustand zurück (Quelle: Modifiziert nach [Lurie et al., 2001]).

magnetischen Dipole (Protonen) präzedieren, ist bei einer gegebenen magnetischen

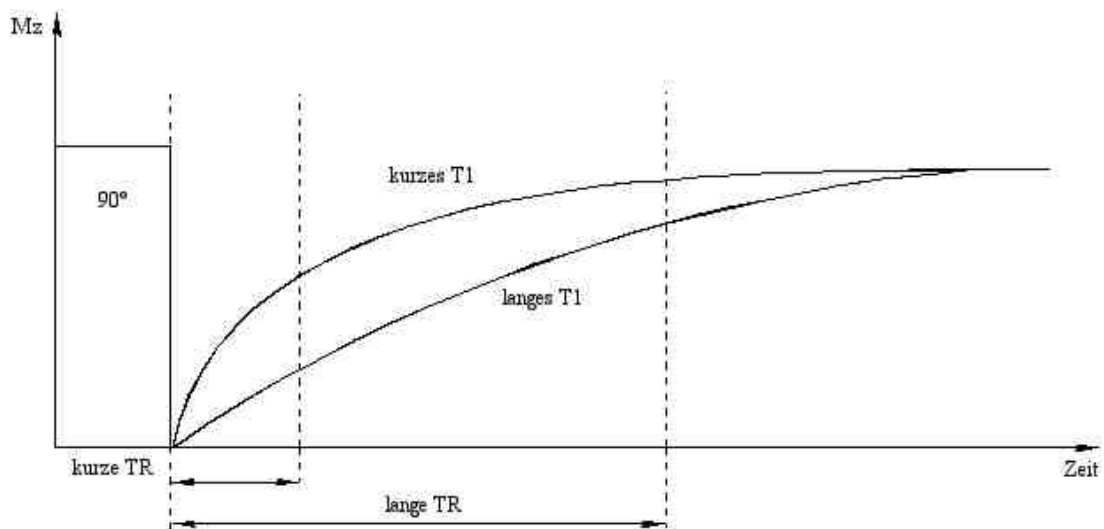


Abbildung 2.7: Die Wirkung der TR auf den T1-Kontrast. Nach kurz gewählter TR weist Gewebe mit kurzer T1-Zeit wieder eine hohe Längsmagnetisierung auf, wohingegen sich bei Gewebe mit langer T1-Zeit weniger  $M_z$  aufgebaut hat. Bei langer TR weisen auch Gewebe mit unterschiedlicher T1-Zeit eine ähnlich große Magnetisierung auf und geben etwa gleich viel Signal ab. Somit erhält man bei kurz gewählter TR einen hohen und bei lang gewählter TR keinen Kontrast (Quelle: [Weishaupt D, 2001]).

Feldstärke  $\vec{B}_0$  charakteristisch:

$$\omega_L = -\gamma \cdot |\vec{B}_0|$$

Der durch den HF-Impuls erzielte Magnetisierungszustand in der xy-Ebene induziert in einer den Patienten umgebenden Spule eine messbare Wechselspannung.

Nach Abschalten des HF-Impulses nimmt die Magnetisierung in der xy-Ebene wieder ab. Dies wird durch Relaxationsprozesse beschrieben, welche gleichzeitig mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufen. Die Zeitkonstante, die die Rückkehr der z-Komponente des Summationsvektors beschreibt, nennt sich *Spin-Gitter-Relaxationszeit* bzw. *T1-Zeit* (s. Abb. 2.6(a) und 2.7). Die *Spin-Spin-Relaxationszeit* T2 charakterisiert die zeitliche Abnahme der Quermagnetisierung in der xy-Ebene, welcher die Dephasierung der Spins zugrunde liegt (s. Abb. 2.6(b) und 2.8).

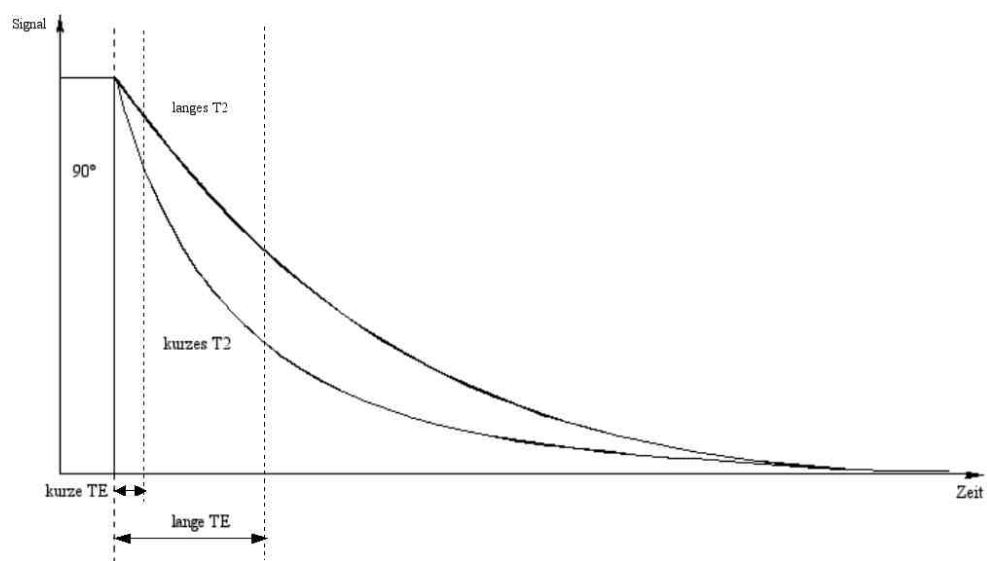


Abbildung 2.8: Die Wirkung der TE auf den T2-Kontrast. Bei sehr kurzer TE ist nur ein geringer Signalabfall zweier Gewebe mit unterschiedlicher T2-Zeit zu verzeichnen und der Kontrast ist somit gering. Wählt man hingegen eine längere TE entsteht ein hoher Kontrast: Das Gewebe mit kurzer T2-Zeit verliert rasch an Signal, während das mit langer T2-Zeit noch immer ein hohes abgibt. Die Differenz der Kurven zu einem bestimmten Zeitpunkt spiegelt also den entstehenden Kontrast wider (Quelle: [Weishaupt D, 2001]).

## Untersuchungssequenzen

In der MRT gibt es unterschiedlichste Möglichkeiten Kontraste zu generieren. Im Folgenden wird kurz auf die zwei gebräuchlichsten Methoden eingegangen, die unter anderem auch in der vorliegenden Studie Anwendung fanden.

**Spin-Echo-Sequenz:** Die Spin-Echo-Sequenz besteht aus einem  $90^\circ$ -Puls, gefolgt von einem  $180^\circ$ -Puls. Der  $90^\circ$ -Puls dient der Auslenkung der Kernmagnetisierung in die xy-Ebene. In einem geeigneten Zeitabstand folgt der  $180^\circ$ -Puls, welcher die zwischenzeitlich aufgetretenen Spin Phasenkohärenzverluste der präzedierenden Dipole refokussiert. Somit werden deterministische Spin Phasenkohärenzverluste, die durch gerätespezifische Feldinhomogenitäten verursacht werden ( $T2^*$ -Effekt), aufgehoben, wohingegen die regellos verlaufende Dephasierungen ( $T2$ -Effekt) bestehen bleiben und gemessen werden können [Freeman, 1999].

**Gradienten-Echo-Sequenz:** Hierbei wird der magnetische Summationsvektor um weniger als  $90^\circ$  ausgelenkt und entstehende, gerätebedingte Spindephasierungen, durch aufeinander folgendes Anlegen zweier inverser Gradienten, neutralisiert. Die gewebespezifischen Inhomogenitäten werden nicht refokussiert [Reichenbach and Haacke, 2011]. Die Gradienten-Echo-Sequenz stellt, bedingt durch den kleineren Anregungswinkel und das Fehlen des zweiten  $180^\circ$ -Pulses mit einer kurzen TR, eine schnelle Sequenz dar.

### 2.2.2 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

Mit der magnetischen Suszeptibilität werden in der Magnetresonanztomographie häufig Artefakte in Verbindung gebracht. Zwei benachbarte Materialien mit geringen Suszeptibilitätsunterschieden von wenigen *parts per million* (ppm), wie zum Beispiel im Bereich der Luft-Gewebe-Grenze (9,05 ppm) [Schenck, 1996], erzeugen Magnetfeldänderungen, welche häufig zu Fehlabbildungen führen. Dies äußert sich in Signalverlusten und Bildverzerrungen.

Besonders anfällig für solche Suszeptibilitätsartefakte sind Gradientenechosequenzen. Je länger die Echozeit  $T_E$  gewählt wird, desto stärker treten diese Artefakte auf. Mit der Gradientenechosequenz ist es daher möglich, kleinste Suszeptibilitätsunterschiede im ppm-Bereich zu visualisieren. Gerade dieser Effekt wird bei der hochaufgelösten

suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung genutzt [Reichenbach and Haacke, 2001]. Auf diese Weise gelingt der Nachweis kleinster magnetfeldverändernder Effekte, verursacht beispielsweise durch desoxygeniertes Hämoglobin (Suszeptibilitätsunterschied zu Gewebe ca. 2,5 ppm [Plyavin, 1984]), Kalzium, Kalk oder Eisenablagerungen im Gewebe. Die Empfindlichkeit dieser Technik gegenüber desoxygeniertem Hämoglobin erlaubt sogar eine Darstellung kleinster venöser Gefäße mit Durchmessern von 100  $\mu\text{m}$  oder kleiner, ohne Applikation  $T_1$ -verkürzender Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA.

### Magnetische Suszeptibilität

Die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  ist eine dimensionslose Materialkonstante und ist definiert als  $\chi = \mu_r - 1$ , wobei  $\mu_r$  die relative Permeabilität bezeichnet. Sie stellt ein Maß für die Größe der Änderung des magnetischen Feldes  $\vec{B}_0$  innerhalb der Materie dar.

Für diamagnetische Stoffe ist die Suszeptibilität dabei negativ, für das Vakuum gleich Null und für paramagnetische Stoffe positiv. Wenn man Materie mit unterschiedlichen Suszeptibilitäten in ein statisches Magnetfeld einbringt, entstehen lokale magnetische Felder. Dies ist in Abbildung 2.9 anhand einer Kugel veranschaulicht. Störungen des Feldes, verursacht durch heterogene Suszeptibilitätsverteilungen, haben nicht nur einen Signalverlust durch Spindiffusion, sondern auch Verschiebungen der Resonanzfrequenz und somit Phasenveränderungen des MR-Signals zur Folge.

Der durch suszeptibilitätsbedingte Feldänderungen ( $\Delta B = \vec{B}_{int} - \vec{B}_{ext}$ , wobei  $\vec{B}_{int}$  die interne Feldverteilung und  $\vec{B}_{ext}$  die externe Feldverteilung darstellt) entstehende Phasenunterschied  $\Delta\varphi$  zum umliegenden Gewebe ist abhängig von der Echozeit  $T_E$

$$\Delta\varphi(\vec{r}) = -\gamma \cdot \Delta B(\vec{r}) \cdot T_E$$

wobei  $\vec{r}$  den Ortsvektor kennzeichnet. Da die Phasendifferenz direkt proportional zum lokalen Feld ist, ermöglicht sie die Visualisierung von magnetischen Feldänderungen innerhalb und außerhalb von Objekten, sofern sie zum MR-Signal beitragen.

### Suszeptibilitätsverteilungen im Körper

Der Großteil des menschlichen Gewebes ist diamagnetisch [Schenck, 2000]. Eisen stellt hierbei den Hauptbestandteil paramagnetischer Stoffe dar. Hämoglobin ist der wichtigste Eisenträger im menschlichen Körper, er besitzt diamagnetische Eigenschaften im oxygenierten Zustand und paramagnetische Eigenschaften im desoxygenierten Zustand [Pauling and Coryell, 1936]. Das restliche Eisen ist zum Großteil in Hämosiderin und

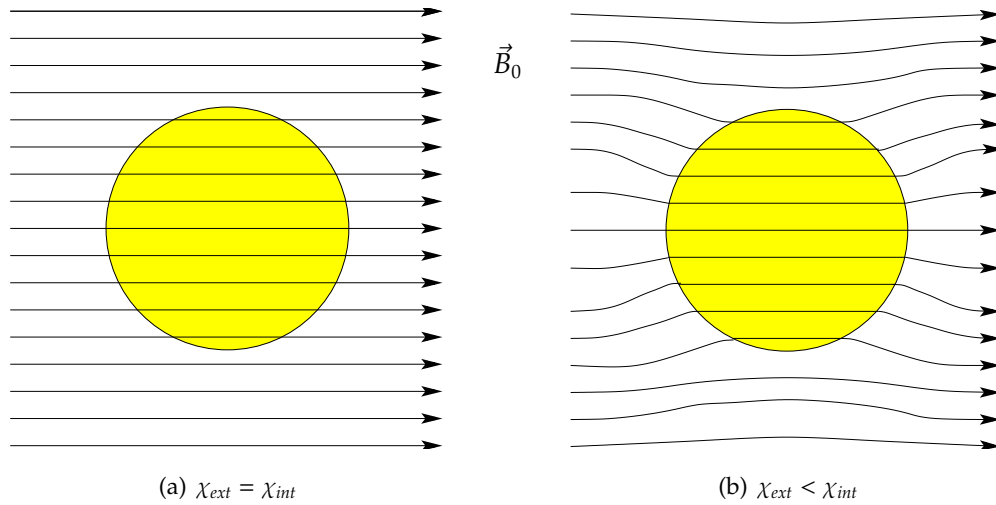


Abbildung 2.9: Wird Material mit einer Suszeptibilität  $\chi_{int}$  in ein homogenes Magnetfeld  $\chi_{ext}$  eingebracht, wird der Verlauf der Feldlinien durch den Suszeptibilitätsunterschied bestimmt (Quelle: Diese Abbildung entstand in Anlehnung an [Reiser and Semmler, 1992]).

Ferritin gebunden [Schenck, 2000] [Hallgren and Sourander, 1958]. Die Eisenkonzentration variiert je nach Lokalisation zwischen etwa  $30\mu\text{g}$  Eisen pro Gramm Gewebe im Kortex bis hin zu  $213\mu\text{g}$  in den Kerngebieten des Gehirns (Substantia nigra, Globus pallidus, Putamen, Nucleus Caudatus) [Hallgren and Sourander, 1958] [Haacke et al., 2005]. Arteriell Blut hat eine Sauerstoffsättigung von annähernd 100 %. Bei venösem schwankt sie zwischen 60 und 70 % [Spees et al., 2001] [Hoogenraad et al., 1998].

Ändert sich nun der Zustand des Hämoglobins in den Erythrozyten von einem oxygenierten Zustand ( $\chi_{Oxy} = -9.19$  ppm) in einen desoxygenierten ( $\chi_{Desoxy} = -6.7$  ppm) [Plyavin, 1984], ändern sich auch die magnetischen Eigenschaften. Begründung hierfür ist, dass das zentrale Eisenatom des Hämoglobins je nach Oxygenierungszustand in einer höher energetischen Elektronenkonfiguration für Desoxyhämoglobin vorliegt (paramagnetischer Zustand), beziehungsweise in einer niedriger energetischen Elektronenkonfiguration für Oxyhämoglobin (diamagnetischer Zustand). Die Spin-Spin-Relaxationszeiten ( $T_2$ ) von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut sind somit verschieden. Bei 1,5T beträgt sie 200ms für arterielles Blut und 100ms für venöses [Haacke, 1999]. Der Einfluss des Oxygenierungszustands des Blutes auf die  $T_1$  Relaxation ist hingegen vernachlässigbar [Silvennoinen et al., 2003].

Die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen einem Blutgefäß und dem umgebenden Gewebe wird durch die Sauerstoffsättigung  $Y$  und den Hämatokritwert  $Hct$  bestimmt:

$$\Delta\chi = \Delta\chi_{do} \cdot Hct \cdot (1 - Y)$$



$\Delta\chi_{do}$  stellt dabei die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen oxygenierten und desoxygenierten Erythrozyten dar. Messungen von  $\Delta\chi_{do}$  haben Werte von  $4\pi \cdot 0.18$  ppm [Weisskopf, 1992], beziehungsweise  $4\pi \cdot 0.27$  ppm [Spees et al., 2001], ergeben. Der Hämatokritwert schwankt bei Frauen typischerweise zwischen 0.37 und 0.51, bei Männern zwischen 0.43 und 0.53 [Weiss, 1997].

Ein Modell für Blutgefäße mit einem Länge zu Durchmesser Verhältnis von  $\geq 4$  ist

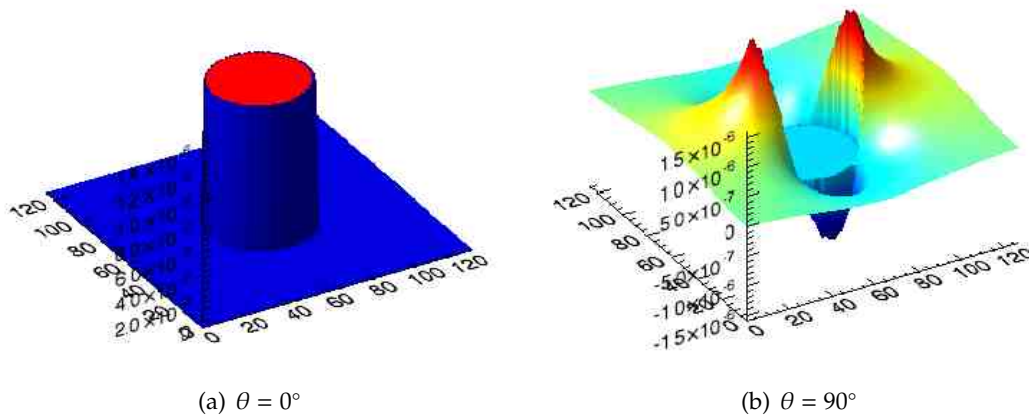


Abbildung 2.10: Feldverteilung eines Zylinders (a) parallel und (b) senkrecht zu  $\vec{B}_0$ . (Modifiziert nach [Reichenbach, 2002])

ein Zylinder unendlicher Länge mit einer Suszeptibilität  $\chi_{int}$ , eingebettet in ein Medium mit der Suszeptibilität  $\chi_{ext}$  [Springer, 1994]. Eine solche Konfiguration führt zu einem inhomogenen Feld mit zwei verschiedenen Feldstärken für parallel zum Magnetfeld verlaufende Gefäße und zusätzlichen extravaskulären Feldinhomogenitäten für alle nicht parallel zu  $\vec{B}_0$  verlaufenden Gefäße (s. Abb. 2.10). Die durch ein Gefäß hervorgerufene Feldänderung verursacht eine Dephasierung der Spins innerhalb des Voxels. Dabei ist die Spindephasierung charakteristisch für den Gefäßverlauf, die Sauerstoffsättigung, das Volumen des Gefäßes, die Feldstärke und die Voxelgeometrie [Rauscher et al., 2006]. Mithilfe der Gradientenechosequenz sind diese Feldänderungen im Phasenbild nachweisbar. Intravaskuläre und vor allem extravaskuläre Feldverzerrungen führen zu einem Signalverlust im gesamten Voxel, sodass auch kleinste Gefäße von wenigen  $100\mu\text{m}$  sichtbar gemacht werden können.

### Akquisition und Rekonstruktion suszeptibilitätsgewichteter Bilder

Bei der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI) werden lange Echozeiten mit einer hohen räumlichen Auflösung, basierend auf der Gradientenechosequenz, kombiniert.

Dabei werden magnetische Hintergrundinhomogenitäten, für welche die Sequenz sehr anfällig ist, reduziert. Gleichzeitig können Strukturen wie kleinste venöse Gefäße, welche eine andere Suszeptibilität als ihre Umgebung aufweisen, unverändert genau dargestellt werden [Rauscher et al., 2006]. Das Gradientenschema der SWI ist Abbildung 2.11 zu entnehmen.

Bei der SWI wird eine 3D gespoilte Gradientenechosequenz mit einer Flusskompensation erster Ordnung in alle drei Raumrichtungen eingesetzt. Durch die Flusskompensation werden Singnalverluste auf Grund flussinduzierter Dephasierung reduziert und Missregistrierungsartefakte vermieden. Der *Spoiling*-Gradient bewirkt eine vollständige Dephasierung der transversalen Magnetisierung vor erneuter Anregung mittels HF-Puls.

Typische Echozeiten für die Aquisition eines SWI-Datensatzes an einem 1,5 T MR-Scanner sind  $T_E = 40 - 50\text{ms}$  bei  $T_R = 57 - 67\text{ms}$  [Reichenbach and Haacke, 2001] und an einem 3 T MR-Scanner  $T_E = 20 - 28\text{ms}$  bei  $T_R = 30 - 40\text{ms}$  [Reichenbach et al., Dec] [Deistung et al., 2008]. Auf Grund der langen Echozeit ist das Messsignal stark  $T_2^*$  gewichtet. Hierdurch ist die Sequenz gegenüber kleinsten lokalen Magnetfeldänderungen sensibel. Der optimale Flipwinkel (Ernst-Winkel) ergibt für eine bestimmte TR und einer vom Gewebe abhängigen T1-Zeit ein maximales Signal.

$$\alpha = \arccos(e^{-\frac{T_R}{T_1}})$$

Der Partialvolumeneffekt wird durch eine hohe Auflösung innerhalb der Schicht und durch die geringe Schichtdicken zwar reduziert, die Messzeit bei Abdeckung des gleichen Volumens aber zusätzlich verlängert.

Da das Produkt  $\Delta\chi B_0 TE$  konstant ist, gilt:

$$B_0 TE = B'_0 TE'$$

Die Dauer des Messvorganges kann jedoch durch die Erhöhung der Feldstärken verringert werden. So kann man die Echozeit bei 3T entsprechend an 1,5T Untersuchungen anpassen:

$$TE_{3T} = \frac{B_{0(1,5T)} \cdot TE_{1,5T}}{B_{0(3T)}}$$

Die unterschiedlichen Relaxationszeiten für Gewebe sind dabei vernachlässigbar [Deistung et al., 2008]. Wird also bei einer Feldstärke von 3 T gemessen, kann die Echozeit ( $T_E$ ) und somit auch die Messzeit im Vergleich zu der bei 1,5 T halbiert werden. Ein weiterer Vorteil der höheren Feldstärke ist das erhöhte SNR.

**Phasenfilterung:** Um störende Hintergrundeffekte im Phasenbild zu beseitigen, bedarf es spezieller Korrekturalgorithmen. Deren Aufgabe besteht darin, Sprünge im

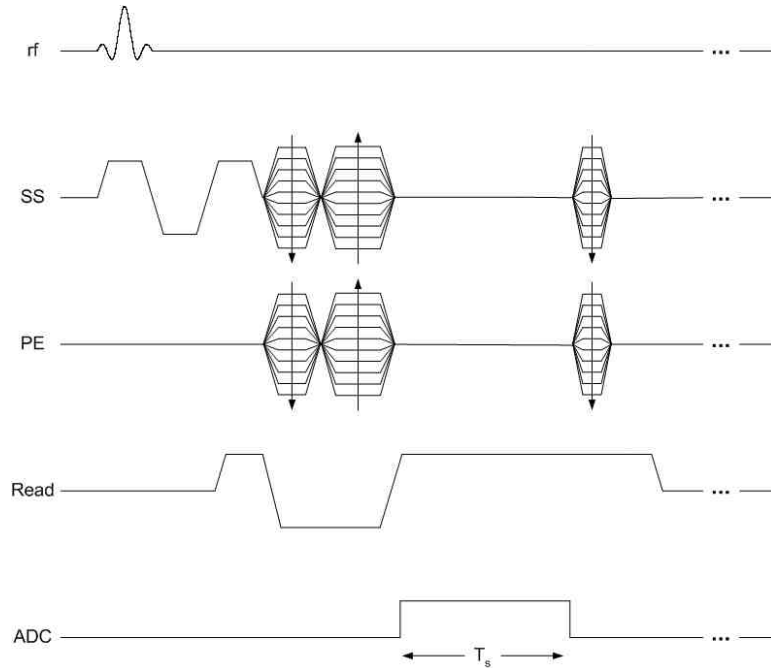


Abbildung 2.11: Gradientenschema für die MR-Sequenz der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (rf – Hochfrequenzpuls, SS – Schichtselektion, PE – Phasenkodierung, RE – Frequenzkodierung). Modifiziert nach [Reichenbach, 2002].

Phasenbild (s. Abb. 2.12) zu reduzieren. Für die Beseitigung der Phasensprünge haben sich zwei Verfahren etabliert:

- 1) Die homodyne Filterung
- 2) Das Phaseunwrapping + die Entfernung externer Phasenbeiträge

Bei der homodynen Filterung wird das komplexe MR-Bild  $\hat{p}(x, y)$  mit einer Tiefpass  $LP$  gefilterten Variante durch sich selbst (homodyne Modulation  $H(x, y)$ ) dividiert [Noll et al., 1991]. Das korrigierte Phasenbild  $P$  entsteht, indem das MR-Bild durch die homodyne Modulation des Bildes dividiert wird.

$$P(x, y) = \arctan\left(\frac{\hat{p}(x, y)}{LP(\hat{p}(x, y))}\right)$$

Unerwünschte Phasensprünge werden durch diesen Hochpassfilter effektiv reduziert. Sobald die Hintergrundfeldänderungen beseitigt sind, können nun verschiedene Gewebearten aufgrund ihres Suszeptibilitätsunterschiedes klar voneinander differenziert werden [Haacke et al., 2009b].

Weiterhin lassen sich Phasensprünge im Ortsraum durch Addition vielfacher von  $2\pi$  zum entsprechenden Pixelwert der Phasenkarte (2.12) beseitigen. Dies kann mit

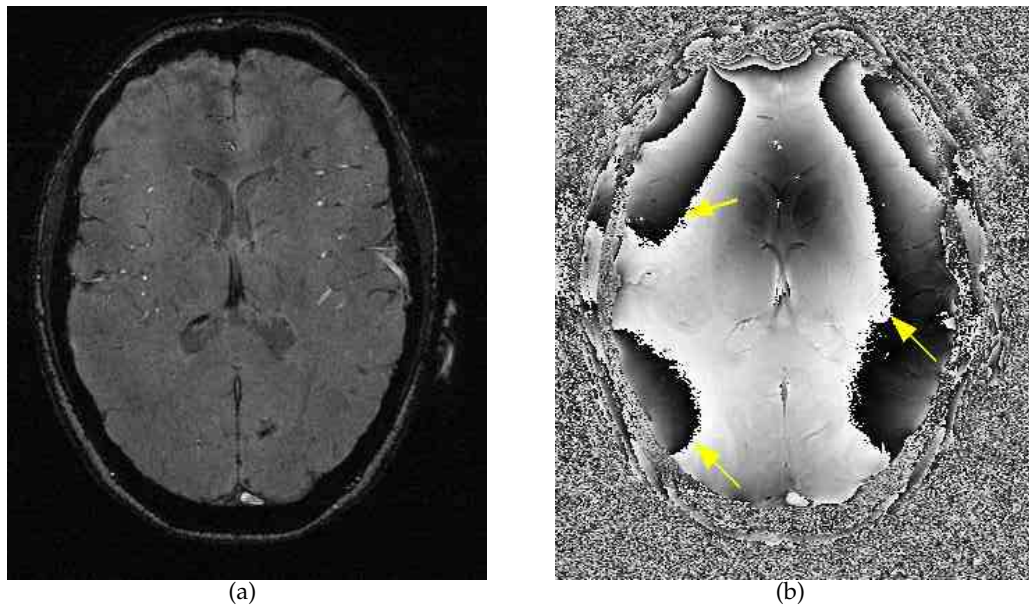


Abbildung 2.12: Das SWI-Aufnahme liefert sowohl (a) Magnituden-, als auch (b) Phaseninformation. Das Phasenbild weist markante Phasensprünge (Grenzlinien zwischen schwarzen und weißen Bereichen; Pfeile) auf.

sogenannten *Phase-Unwrapping-Algorithmen* erreicht werden. Für die Phasenkorrektur von MR-Phasenkarten haben sich Algorithmen in 2D [Witoszynskyj et al., 2009] und 3D [Abdul-Rahman et al., 2007] [Jenkinson, 2003] etabliert. Das korrigierte Phasenbild enthält jedoch noch sich langsam ändernde räumliche Phasenbeiträge aufgrund externer magnetischer Suszeptibilitätsquellen. Diese Hintergrundfelder werden mithilfe der SHARP-value-Technik bestimmt und vom korrigierten Phasenbild abgezogen, sodass der Phasenkontrast nur durch Beiträge interner magnetischer Quellen hervorgerufen wird. Abbildung 2.13 zeigt einen Vergleich beider Phasenkorrekturmethoden.

**Kombination der Phasen- und Magnitudenbilder:** Obwohl Phasenbilder in der Lage sind, Suszeptibilitätsänderungen sehr sensitiv darzustellen, werden sie sowohl durch das innergewebliche als auch durch das damit assoziierte extragewebliche Magnetfeld beeinflusst. Dadurch kann die Differenzierung zu angrenzendem Gewebe stark beeinträchtigt werden.

Das suszeptibilitätsgewichtete Bild entsteht, indem eine Phasenmaske mit dem ursprünglichen Magnitudenbild multipliziert wird [Haacke et al., 2004]. Die Phasenmaske stellt dabei eine Modifikation des Phasenbildkontrastes zur Hervorhebung paramagnetischer Substanzen dar. Sie besitzt einen Wertebereich von 0 bis 1. So kann sie,

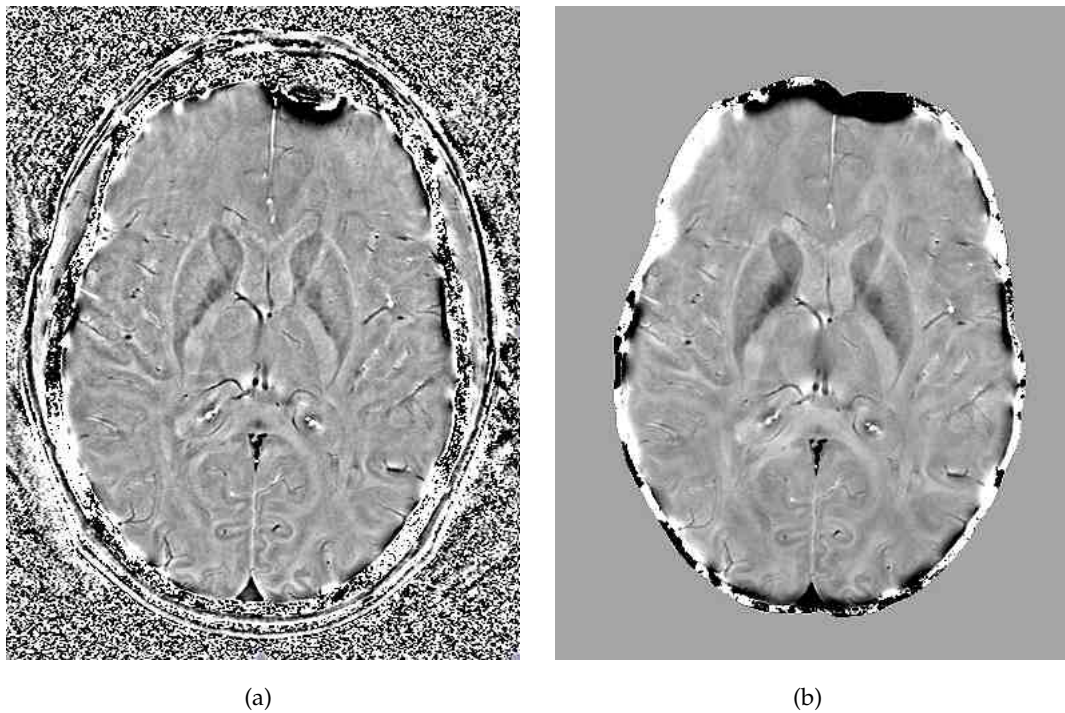


Abbildung 2.13: Vergleich verschiedener Verfahren der Phasenfilterung. Bei der homodynem Filterung (a) treten großflächige Suszeptibilitätseffekte im Vergleich zum Phaseunwrapping (b) weniger hervor. Beide Aufnahmen zeigen Faltungsartefakte am Rand des Zerebrums

je nach Wert, das Signal im Magnitudenbild abschwächen oder unverändert lassen. Dabei kann die Anzahl der Multiplikationen und somit der Kontrast frei gewählt werden [Haacke et al., 2009b]. Hierfür stellen vier Multiplikationen einen guten Kompromiss des Kontrast-Rauschverhältnisses (CNR) für verschieden große Venen dar [Reichenbach et al., 1998] [Haacke et al., 2004].

Durch die Kombination von Phasen- und Magnitudeninformationen erhält man einen Mischkontrast, der die Detektion von Signalunterschieden durch  $T_2^*$  als auch Magnetfeldänderungen ermöglicht. Da Phasendifferenzen nicht zwingend zu einem  $T_2^*$  Effekt führen, komplementieren sich beide Informationen [Haacke et al., 2009b].

**Interpretation der SWI-Daten:** Die Interpretation des suszeptibilitätsgewichteten Datensatzes basiert auf dem Magnituden- und Phasenbild sowie dem endgültig entwickelten SWI-Bild.

Das Magnitudenbild hebt dabei kleine Suszeptibilitätsänderungen durch einen Signalverlust hervor. Der Kontrast zwischen grauer und weißer Masse sowie dem Liquor ist im Vergleich zu Venen sehr gering [Haacke et al., 2009b]. Wenn eine Vene die Voxelgröße nicht überschreitet, stellt sie sich hypointens dar. Hat sie jedoch die Größe mehrerer Voxel, wird das Gefäß hyperintens dargestellt, umgeben von einer ringförmigen Hypointensität. Die spätere Multiplikation mit der Phasenmaske führt jedoch zu einer nunmehr homogenen Hypointensität der Vene [Haacke et al., 2009b].

Die zweite Komponente stellt das Phasenbild dar. Die Interpretation einer lokalen Hypointensität im Phasenbild ist vor allem für die MS-Diagnostik von Bedeutung, da Läsionen mit einer Eisenablagerung und somit Phasenveränderung einhergehen können [Haacke et al., 2009a]. Eine Quantifizierung dieser Eisenablagerung kann durch die Phasendifferenz erfolgen [Haacke et al., 2009b]. Auch die zeitliche Entwicklung von zerebralen Hämorrhagien bei Traumapatienten oder Mikroblutungen bei Demenzerkrankten könnte so verfolgt werden.

Die Interpretation des SWI-Bildes stellt schließlich den letzten Schritt dar. Hierbei werden die Vorteile beider Kontrastmodalitäten in einem Bild zusammengefasst. Eine große Anzahl paramagnetischer Strukturen (Venen, Mikrohäorrhagien, etc.) sind charakteristisch. Der geringe Kontrast zwischen grauer und weißer Masse des Magnitudenbildes wird durch den höheren Eisengehalt der grauen Masse im SWI-Bild verstärkt.



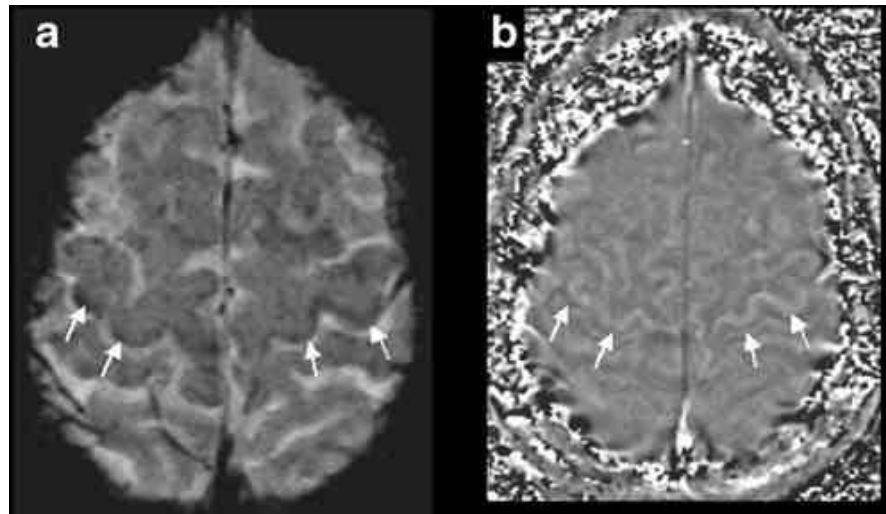


Abbildung 2.14: Degenerative Gehirnerkrankung. (a) SWI miP und (b) Phasenbild weisen eine Mineralisation entlang des Motorcortex nach (Quelle: [Thomas et al., 2008]).

### Klinische Anwendung der SWI

Bei einer großen Anzahl neurologischer Krankheitsbilder bietet die SWI nützliche komplementäre Informationen zu den üblichen MRT-Sequenzen (z.B.  $T_1$ ,  $T_2$ , PD, FLAIR, DWI). Dazu gehören unter anderem Gefäßmalformationen, Gehirntumore, der Schlaganfall, traumatische Hirnschädigungen und Gefäßanomalien [Thomas et al., 2008]. Vor allem durch die Möglichkeit, die venöse Gefäßarchitektur sowie Blutungen, bzw. Blutprodukte wie Desoxyhämoglobin, Methämoglobin, Ferritin und Hämosiderin darzustellen, wird sie im Rahmen der MRT-Untersuchung zu einer nützlichen Ergänzung [Reichenbach et al., 1997] [Thomas et al., 2008].

Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen (s. Abb. 2.14), in denen Kalzifikation und Eisenablagerung eine Rolle spielen, stellt die SWI eine wichtige Ergänzung zu den klassischen Untersuchungsverfahren dar. Im Alter werden grundsätzlich vermehrt Eisenablagerungen im ZNS, vor allem in den Basalganglien, beobachtet [Haacke et al., 2005] [Harder et al., 2008]. Abnormal hohe Eisenablagerungen gehen hierbei häufig mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Morbus Alzheimer, Amyotrophe Lateralsklerose oder auch der MS, einher [Bakshi et al., 2000] [Qian and Wang, 1998] [Jellinger, 1999]. Die Möglichkeit, das Eisen bei diesen Erkrankungen zu messen, könnte zum besseren Verständnis und zur sicheren Diagnose der Erkrankung beitragen. Genetische und molekularbiologische Studien

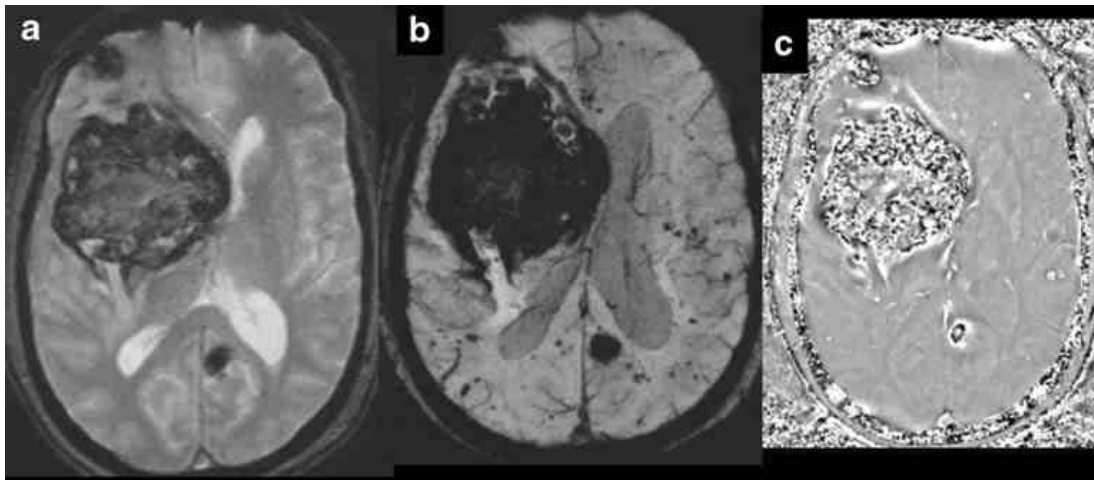


Abbildung 2.15: *Multiple Kavernome. (a) axiale Routine GRE (b,c) miP und Phasenbild der SWI. Das große Kavernom kommt in der 2D GRE-Sequenz gut zur Darstellung, die multiplen kleineren Kavernome sind jedoch nur in der SWI nachweisbar (Quelle: [Thomas et al., 2008]).*

haben gezeigt, dass zumindest in manchen neurodegenerativen Erkrankungen die Missregulation des Gehirneisengehalts eine initiale Ursache des Neuronenuntergangs darstellt. Durch Eisen induzierter oxidativer Stress ist ein häufiger Grund des Zelltodes [Qian and Shen, 2001].

Wenn Eisenablagerungen die initiale Ursache des Krankheitsprozesses darstellen, wird die SWI-Bildgebung dazu beitragen, die Erkrankung in frühen Stadien zu entdecken und deren Behandlungserfolg nachzuweisen. Falls die Eisenablagerung jedoch nur eine sekundäre Erscheinung des Krankheitsprozesses darstellt, könnte die SWI als Indikator des Krankheitsstadiums herangezogen werden.

Auch bei chronischer Blutung, Hirninfarkt, Anämie, Thalassämie, Hämochromatose, Hallervorden-Spatz-Syndrom, Down-Syndrom und AIDS etc., kommt es unter anderem zu vermehrter Eisenansammlung, die durch die SWI-Bildgebung nachgewiesen werden kann [Sehgal et al., 2005].

Kalzifikationen spielen vermutlich bei Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson oder angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Fahr, eine Rolle [Paterakis et al., 2000] [Tong et al., 2008]. Die Darstellung des nicht an Hämoglobin gebundenen Eisens und des Kalziums mittels SWI könnte also nicht nur zum besseren Verständnis der Erkrankung beitragen, sondern auch Vorhersagen über Folgen und Ausgang ermöglichen. Aufgrund der niedrigen Flussgeschwindigkeit, die in venösen Gefäßanomalien wie der Teleangiektasie oder dem Kavernom vorherrscht, war es bisher



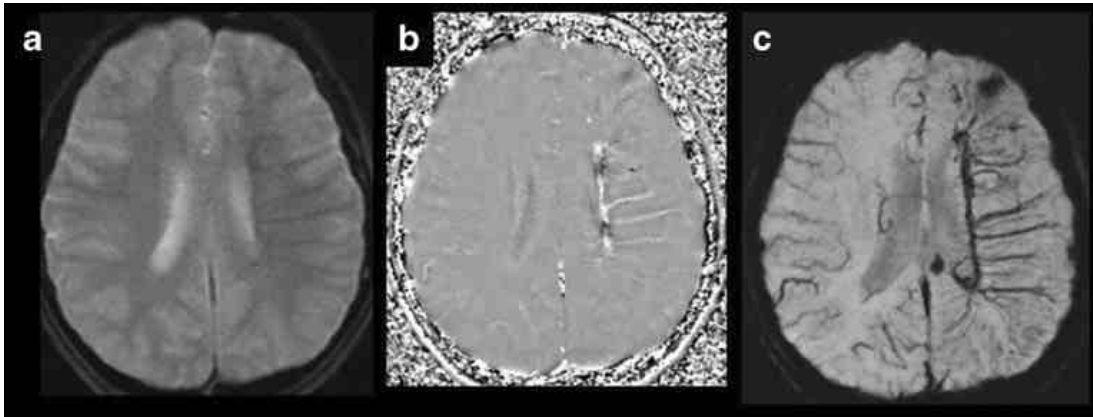


Abbildung 2.16: Entwicklungsbedingte stark ausgeprägte venöse Malformation in der linken Hemisphäre. (a) Die axiale Routine-Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) zeigt kaum eine Abnormalität, (b,c) die Phasen- und Minimalwertprojektions-SWI-Daten (mIP) demonstrieren eindrücklich die Malformation (Quelle: [Thomas et al., 2008]).

schwierig, diese mittels  $T_2$ - oder  $T_2^*$ -Bildgebung abzubilden. Durch die sensitive Darstellung venöser Gefäße mittels SWI-Bildgebung ist die Diagnostik dieser Erkrankungen nun unproblematisch (s. Abb. 2.15) [Lee et al., 1999]. Selbst ausgeprägte Formen venöser Malformationen, wie in Abbildung 2.16 dargestellt, können mittels konventioneller  $T_2$ -Bildgebung übersehen werden [Reichenbach et al., 1997]. Auch in der Detektion arteriovenöser Malformationen ist die SWI den konventionellen Sequenzen überlegen [Essig et al., 2001].

Die kontrastmittelverstärkte  $T_1$ -Sequenz ist eine sensitive Methode, um Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) nachzuweisen. Die Differenzierung zwischen Vaskularisation und Kontrastmittel aufnehmendem Tumorgewebe ist jedoch nicht möglich. Dies gelingt mittels SWI-Bildgebung, in der abnormale Tumorgefäße und Blutungen mit hohem Kontrast zur Darstellung kommen [Sehgal et al., 2005].

Auch bei Traumapatienten gelingt der Nachweis intrakranieller Blutungen besser als durch konventionelle Aufnahmetechniken (s. Abb. 2.17) [Kuzma and Goodman, 2000]. Diffuse axonale Verletzungen (DAI) stellen Folgen einer traumatischen Verletzung nach Einwirkung von Scherkräften dar, die vorwiegend in der weißen Substanz lokalisiert sind. Auch diese werden mithilfe der SWI-Methode sensitiv nachgewiesen [Tong et al., 2003] [Tong et al., 2004].

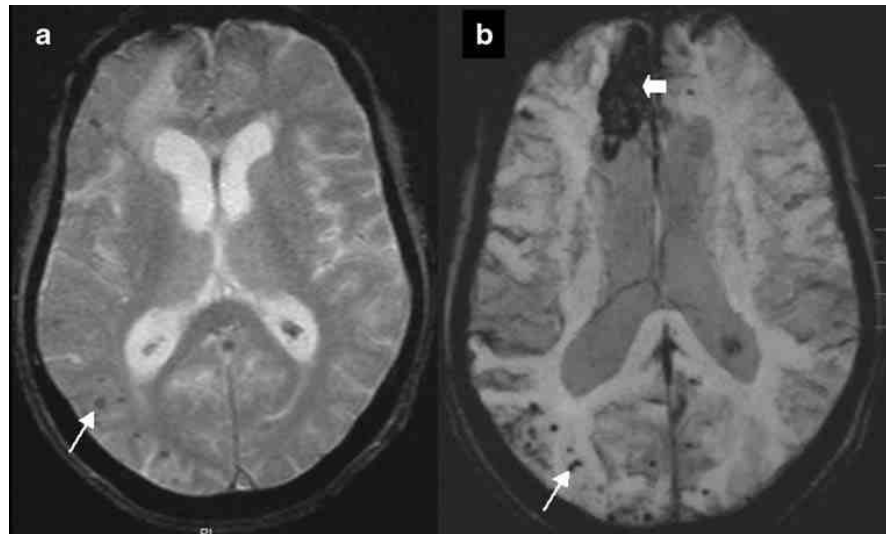


Abbildung 2.17: Traumatischer Hirnschaden. (a) Axiale 2D GRE. (b) SWI miP. Multiple Mikroblutungen lassen sich im Sinne einer diffusen axonalen Schädigung nachweisen (DAI). Mittels SWI kommt ein rechts frontal gelegenes Hämatom zur Darstellung (Quelle: [Thomas et al., 2008])

**SWI bei der Multiplen Sklerose:** Die Verteilung und Form der MS-Läsionen wurde in verschiedenen histopathologischen Analysen und MRT-Bildern detailliert untersucht. Studien durch Adams et al. zeigten, dass die Topographie und Morphologie der Läsionen Plaques darstellen, die sich um eine perivenöse Inflammation gruppieren [Adams et al., 1987] [Adams, 1988]. Des Weiteren konnte in Autopsien die typische periventriculäre Verteilung der MS-Läsionen durch die perivenöse Lokalisation erklärt werden [Fog, 1965] [Ludwin, 2000]. So wird die Erscheinung eines Großteils der MS-Läsion maßgeblich durch die Orientierung und den Verlauf einer Vene bestimmt [Tan et al., 2000].

Aufgrund der Tatsache, dass es in MS-Läsionen zu einer Eisenablagerung kommt, können die Herde vor allem im Phasenkontrast gut abgegrenzt werden. Haacke et al. konnte bei 20 MS Patienten durch die SWI Phase mehr Läsionen abgrenzen als im FLAIR- oder  $T_2$  Kontrast (s. Abb. 2.18) [Haacke et al., 2009a]. Weiterhin wiesen MS-Plaques in SWI-Magnituden- und Phasenbildern (aufgenommen an einem 7T Magnetresonanztomograph) verschiedene Charakteristika auf und konnten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden (s. Abb. 2.19) [Hammond et al., 2008b]. Inwiefern diese Einteilung jedoch eine klinische Relevanz hat, ist bisher noch unklar.

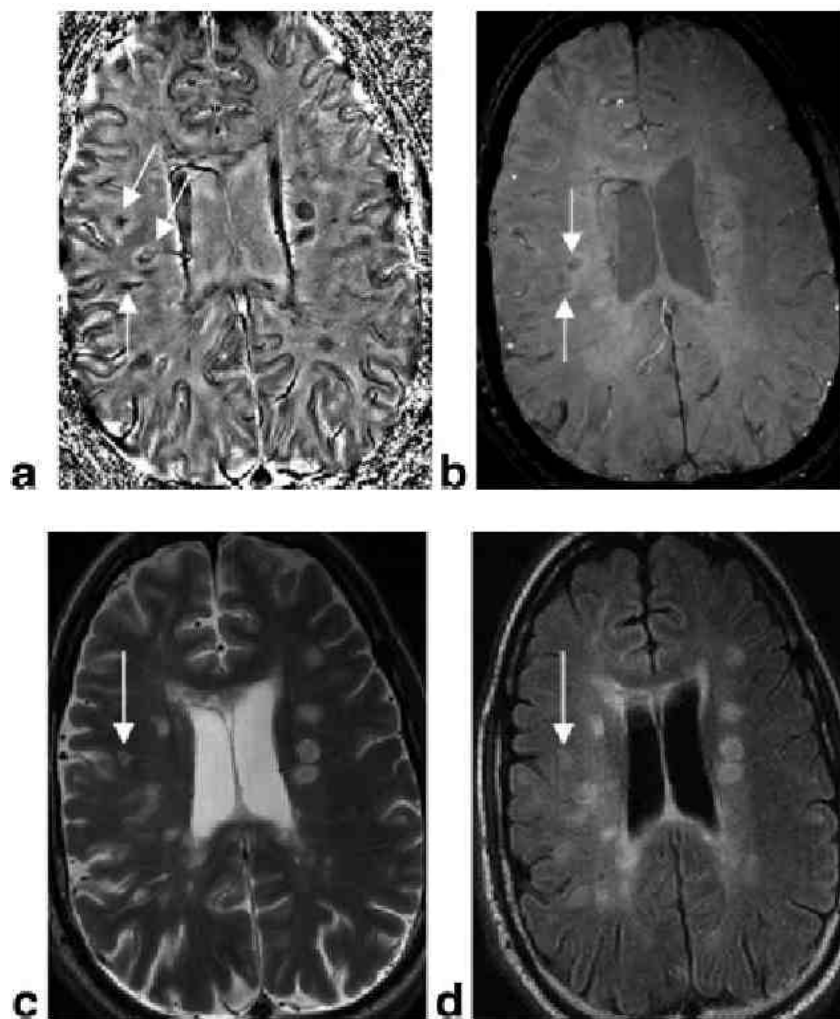


Abbildung 2.18: Läsionen mit hohem Eisengehalt, wie im Phasenbild (a) zu sehen, sind in Kontrasten wie der Magnitude (b), der T<sub>2</sub>-Wichtung (c) oder der FLAIR (d) weniger, bzw. gar nicht sichtbar [Haacke et al., 2009a].

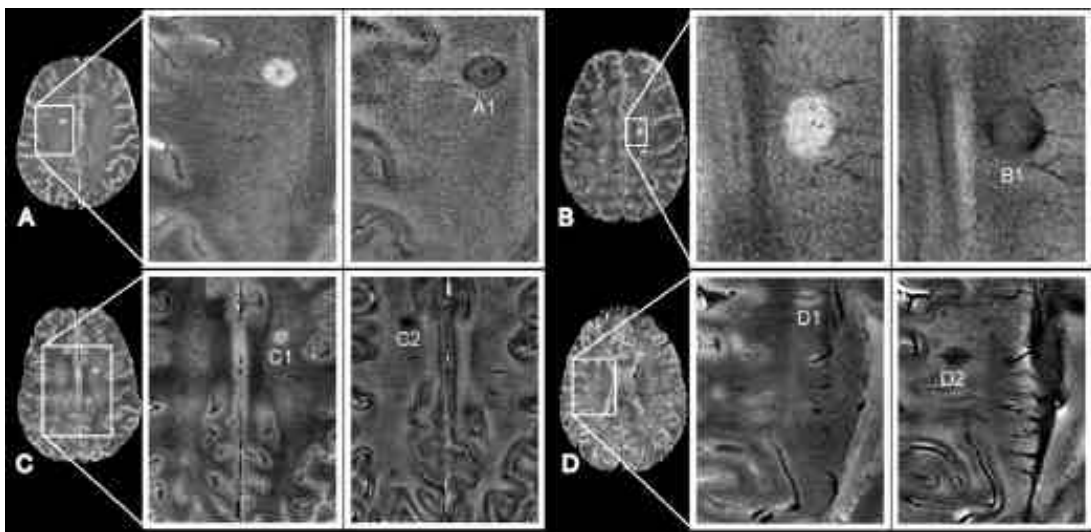


Abbildung 2.19: Verschiedene MS-Läsionscharakteristika in Magnitude (jeweils linkes Bild) und Phase (jeweils rechtes Bild). In Abb. (A) und (B) erscheinen die Läsionen im Phasenbild ringförmig. In Abb. (C) stellt sie sich die Läsion homogen hypointens dar und in (D) wird sie von einer Vene durchzogen (Quelle: [Hammond et al., 2008b]).

## Ziele

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) die MRT-Diagnostik bezüglich der Multiplen Sklerose zu verbessern vermag. Hierbei wurde der Forschungsschwerpunkt auf die zur Zeit bestehenden Schwachpunkte der MRT Untersuchung gelegt: die geringe Spezifität, der Einsatz von potentiell schädlichem Kontrastmittel und die fehlende Korrelation des Bildeindrucks mit der Krankheitsschwere.

Von erheblichem medizinischen Interesse ist diese Fragestellung, da die MS eine sozialmedizinisch hochbedeutende Erkrankung darstellt. Sie hat mit derzeit etwa 100000 bis 120000 Betroffenen in Deutschland eine hohe Prävalenz und ist die häufigste Erkrankung junger Erwachsener, die zur bleibenden Berentung führt.

Unter zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema MS ist die SWI ein vielversprechender Forschungsansatz. Die Methode, zum ersten Mal 1997 von Reichenbach [Reichenbach et al., 1997] beschrieben, ist in der Lage, kleinste venöse Gefäße im Bereich von wenigen  $100\mu\text{m}$  zu erfassen.

Dies ermöglicht den in vielen Arbeiten beschriebenen räumlichen Bezugs von Venen und MS-Plaques nachzuweisen. Hierbei konnte eine Abhängigkeit von Topographie und Morphologie der Läsionen mit dem Ursprung der Plaques um eine perivenöse Inflammation festgestellt werden [Adams et al., 1987]. Da die MRT Untersuchung mit konventionellen Sequenzen zwar eine hohe Sensitivität besitzt, jedoch wenig spezifisch ist, könnte die Methode durch den Nachweis des möglicherweise spezifischen Venenbezuges der MS Läsionen verbessert werden.

Um herauszufinden ob dies möglich ist, wurde der Venenbezug bei 17 MS-Patienten mittels SWI untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten zehn Patienten mit unspezifischen gliösen Veränderungen. Ziel der Untersuchungen war einen statistischen Vergleich des Venenbezugs von MS-Läsionen sowie unspezifischen gliösen Veränderungen durch-

zuführen um anhand dessen zu überprüfen, inwiefern der Venenbezug tatsächlich charakteristisch für MS-Plaques ist.

In der Literatur wurde beschrieben, dass es in MS-Plaques zu einer erhöhten Eisenablagerung kommt [Levine and Chakrabarty, 2004][Craelius et al., 1982] und dass dies in der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen könnte [Qian and Shen, 2001]. Durch den Nachweis von Eisens durch die SWI Phaseninformation konnte in einer Studie von Haacke et al. 2009 mehr Läsionen identifiziert werden als mit konventioneller MR-Bildgebung ( $T_1$ ,  $T_2$ , *FLAIR*) und eine negative Korrelation zwischen der  $T_2$ - und Phasensignalstärke aufgedeckt werden. Um diese Ergebnisse anhand eines für den klinischen Alltag repräsentativen Patientenguts zu überprüfen, wurde die *FLAIR* Wichtung als Methode der Wahl mit der SWI verglichen. Die Signalintensität der Läsionen in *FLAIR* und SWI wurde miteinander verglichen und anschließend statistisch ausgewertet. Hierbei wurde vor allem anhand der Contrast to Noise Ratio (CNR) die Qualität der Sequenzen zum Nachweis von MS-Plaques objektiviert, um eine Aussage über den Wert der SWI in der klinischen Anwendung zu ermöglichen.

Hammond et al. stellte die Vermutung auf, dass möglicherweise akute von chronischen MS Läsionen allein durch die Analyse von SWI Daten ohne die Applikation eines Kontrastmittels möglich ist [Hammond et al., 2008b]. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit durch den Vergleich mit Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen analysiert, ob die SWI-Technik dazu imstande ist.

Der Bildeindruck konventioneller Kontraste wird nur in geringem Maße von dem klinischen Zustand der Patienten bestimmt [Zivadinov and Sepcia, 2006]. Durch die Korrelation der Krankheitsdauer und dem EDSS mit der Läsionszahl/morphologie im Phasen- und Magnitudenbild soll herausgefunden werden inwiefern dies für die SWI Bildgebung zutrifft.

## Material und Methoden

### 4.1 Material

#### 4.1.1 Probanden

Für die SWI-Untersuchung zur Multiplen Sklerose wurden zwei Patientengruppen akquiriert.

Die erste Gruppe setzte sich zunächst aus 20 Patienten der Universitätsklinik für Neurologie in Jena mit der nach Mc Donald gesicherten Diagnose Multiple Sklerose zusammen [McDonald et al., 2001]. Die Patienten wurden unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung oder des radiologischen Vorbefundes prospektiv akquiriert. Bei jedem Patienten waren bereits ein- bis fünf Jahre alte Voraufnahmen vorhanden. Somit war eine Differenzierung zwischen alten und neuen Läsionen möglich. 3 Patienten mussten nachträglich aufgrund von technischen Problemen sowie der ungenügenden Sicherung der Erkrankung von der Studie ausgeschlossen werden. Genauere Angaben zur Patientendemographie, dem Krankheitsverlauf sowie der Stadieneinteilung sind Tab. 4.1, 4.2 und 4.3 zu entnehmen.

Um eine Vergleichsgruppe für den räumlichen Bezug von Venen und Läsionen unspezifischer Art zu erhalten, wurde eine zweite Gruppe von 10 Patienten analysiert, die MR-tomographisch zerebrale „unspezifisch gliöse Veränderungen“ aufwiesen. Einschlusskriterium für die retrospektiv analysierte Vergleichspopulation war ein Alter über 60 Jahre und die Beschreibung „unspezifische gliöse Veränderung“ im Befund des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die „unspezifische gliöse Veränderung“ ist ein in der radiologischen Terminologie üblicher Ausdruck, um Hyperintensitäten in  $T_2$ - oder FLAIR Sequenzen zu bezeichnen. Sie kann dabei keiner speziellen Pathologie konkret zugeordnet werden.

Patientendemographie	Patienten
n	17
Geschlecht, w/m	14/3
Alter (a)	42 ± 11
Krankheitsdauer (a)	9 ± 7
EDSS	3 ± 2

Tabelle 4.1: Alter, EDSS (Expanded Disability Status Score) und Krankheitsdauer der an MS erkrankten Patienten

Krankheitsverlauf	Anzahl
schubförmiger Verlauf mit inkompletter Remission	10
schubförmiger Verlauf mit kompletten Remissionen	2
primär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe	2
sekundär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe	2
sekundär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben	1

Tabelle 4.2: Krankheitsverlauf der an MS erkrankten Patienten

„Unspezifische gliöse Veränderung“ entstehen zunehmend im hohen Alter aufgrund einer Mikroangiopathie. Wie auch MS-Läsionen sind sie zu einem hohen prozentualen Anteil periventrikulär und im Marklager lokalisiert. Nur mittels MR-Bildgebung sind sie schwer von einer MS zu differenzieren. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 78 Jahre. Bei sieben Patienten wurde aufgrund einer malignen Erkrankung im ZNS nach Metastasen gesucht. In allen Fällen waren keine Metastasen nachweisbar. Die restlichen drei Patienten wurden zum Ausschluß einer morphologischen Ursache bei Demenz untersucht. Auch hier konnte, bis auf unspezifische Gliosen, kein pathologischer Befund erhoben werden.

Alle Teilnehmer dieser Studie wurden vor der Messung durch einen Radiologen über eventuelle Risiken einer MRT-Messung sowie über potentielle Nebenwirkungen der Kontrastmittelapplikation aufgeklärt und bei Kontraindikation abgewiesen. Das Studiendesign (1941-01/2007) wurde durch die Ethikkommission anerkannt.



### 4.1.2 Messaufbau

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 3T-System *Tim Trio* (Siemens Medical Solutions, Erlangen; s. Abb. 6.1(b)) und an zwei 1,5T-Systemen *Magnetom Sonata* sowie *Magnetom Symphony* (beide Siemens Medical Solutions, Erlangen; s. Abb. 6.1(a)) des Universitätsklinikums Jena durchgeführt. Die Gruppe der MS-Patienten wurde



Abbildung 4.1: (a) 1,5 T MR-Tomograph Magnetom Sonata, (b) 3T MR-Tomograph Tim Trio.

ausschließlich am 3 T-System untersucht. Die Vergleichsgruppe für den Venenbezug wurde am *Magnetom Sonata* und *Magnetom Symphony* untersucht. Bei 1,5 T wurde eine 1-Kanal-Sende-/Empfangskopfspule verwendet, bei 3 T eine 12-Kanal-Empfangspule eingesetzt.

Die Lagerung der Patienten auf der Liegefläche des MR-Tomographen erfolgte in Rückenlage. Gegen den hohen Geräuschpegel während der Messungen erhielten die Patienten einen Gehörschutz. Bildartefakte durch Kopfbewegungen wurden durch Fixierung des Kopfes minimiert. Die Kopfspule wurde geschlossen und die Probanden mit Hilfe eines lasergesteuerten Justierungskreuzes positioniert. So wurde sichergestellt, dass die Probanden mit der zu messenden Region direkt im homogenen Bereich des

Stadieneinteilung	Anzahl	Behindertengrad	Anzahl
stabil	7	keine funktionellen Einschränkungen	4
selten Exzerbationen	3	leichte funktionelle Einschränkung	5
langsame Progredienz	7	eingeschränkt gehfähig	8

Tabelle 4.3: Stadieneinteilung und Behindertengrad der an MS erkrankten Patienten

	SWI	FLAIR
TE	40 ms	110 ms
TR	57 ms	9000 ms
FA	25°	180°
FOV	256x192x104mm <sup>3</sup>	256x256x95mm <sup>3</sup>
Auflösung	0,5x0,5x2mm <sup>3</sup>	0,9x0,9x5mm <sup>3</sup>
Schichtabstand	0	1,7 mm
TI	–	2500 ms
Akquisitionsdauer	11 min	3:30 min

Tabelle 4.4: Sequenzparameter bei 1,5T für die Patientengruppe 2

Magneten positioniert waren. Den intravenösen Zugang für die Applikation von Kontrastmittel legte ein erfahrener Radiologe. Um den Kontrastmittelbolus zum richtigen Zeitpunkt während der Untersuchung geben zu können, wurde eine ferngesteuerte Spritze an den Zugang angeschlossen. Als Kontrastmittel diente 0,2  $\frac{ml}{kg}$  KG Magnevist (Gadopentetat-Dimeglumin; Bayer-Schering AG, Berlin).

## 4.2 Methoden

### 4.2.1 Datenerhebung

Alle MR-Kontraste wurden in axialer Orientierung, ausgerichtet auf die Verbindungslinie zur Commissura anterior und posterior, aufgenommen. Begonnen wurde mit einem Lokalisierungsdatensatz, um das Messvolumen der folgenden Sequenzen planen zu können. Dieser hat, bedingt durch die geringe Auflösung, eine nur sehr kurze Aufnahmezeit von wenigen Sekunden. Anhand der Bilddaten wurden die folgenden Sequenzen eingestellt.

Von den Messungen bei 1,5T wurden lediglich die FLAIR Sequenz und die SWI Sequenz, beide transversal orientiert, zur Auswertung herangezogen (s. Tab. 4.4). Bei 3 T wurde das Sequenzprotokoll um eine diffusionsgewichtete Sequenz erweitert. Aus diesen Daten wurden später eine ADC- (apparent diffusion coefficient), FA- (fractional anisotropy) und eine Trace-map errechnet. Die Trace-map entspricht dem Betrag der Diffusion in einem Voxel. Diese wird basierend auf DTI-Daten (diffusion tensor imaging) berechnet und stellt die Summe der 3 Eigenwerte des Diffusionstensors dar. Zusätzlich wurde noch eine  $T_2$ -, PD- (protonengewichtete Sequenz) sowie eine  $T_1$ -gewichtete Sequenz prä und

	SWI	FLAIR	DTI
TE	20 ms	124 ms	86 ms
TR	60 ms	11000 ms	7200 ms
FA	25°	150°	90°
FOV	256x192x104mm <sup>3</sup>	290x320x132mm <sup>3</sup>	290x320x132mm <sup>3</sup>
Auflösung	0,5x0,5x2mm <sup>3</sup>	0,7x0,7x4mm <sup>3</sup>	2x2x2mm <sup>3</sup>
Schichtabstand	0 mm	4 mm	2 mm
TI	–	2600 ms	–
Akquisitionsdauer	17 min	5 min	1:30 min
	PD	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
TE	12 ms	12 ms	83 ms
TR	4310 ms	4020 ms	4310 ms
FA	140°	150°	140°
FOV	290x290x264mm <sup>3</sup>	290x320x132mm <sup>3</sup>	290x290x264mm <sup>3</sup>
Auflösung	0,7x0,7x4mm <sup>3</sup>	0,7x0,7x4mm <sup>3</sup>	0,7x0,7x4mm <sup>3</sup>
Schichtabstand	4 mm	4 mm	4 mm
Akquisitionsdauer	3:15 min	4:30 min	4 min

Tabelle 4.5: Sequenzparameter für die MS-Patientendatenerhebung bei 3T

post KM-Applikation akquiriert. Die Sequenzparameter sind in Tab. 4.5 festgehalten.

Die Messungen dauerten am *Magnetom Sonata/Symphony* bei 1,5T etwa 20 min. und am *Tim Trio* bei 3T ca. 45 min. Alle Bilder wurden später von radiologischen Fachärzten des IDIR-Jena befundet.

#### 4.2.2 Datenauswertung

Zuerst wurde eine qualitative Auswertung des Bildeindrucks der SWI für alle MS-Patienten erhoben. Die sichtbaren Läsionen in Phase, Magnitude, FLAIR und T<sub>1</sub> wurden ausgezählt und verglichen.

Zur Datenauswertung wurden die Programmierumgebungen Interactive Data Language (IDL, ITT Visual Information Solutions; Boulder, Colorado, USA) sowie Matlab (The MathWorks; Natick, Massachusetts, USA) verwendet. Beide Umgebungen sind Array-orientierte Programmiersprachen, in denen vielfältige Funktionen der Datenvisualisierung und Datenverarbeitung integriert sind.

Mit diesen Programmen wurden Arbeitsroutinen erstellt, die die gemessenen Daten

registrieren, rekonstruieren, segmentieren, speichern und statistisch auswerten. Die DICOM Bilder (Magnitude + Phase) der einzelnen Spulenkanäle wurden zu einem komplexen Datensatz kombiniert [Hammond et al., 2008a]. Phasensprünge wurden sowohl mit homodyner Filterung als auch mittels Phaseunwrapping und Hintergrundfeldkorrektur beseitigt. Anschließend wurden die SWI-Daten durch vierfache Multiplikation der Magnitude mit einer Phasenmaske [Haacke et al., 2004][Reichenbach et al., 1998] berechnet.

Danach erfolgte eine automatische Skalierung mit abschließender Speicherung der SWI-Daten im „analyze integer Format“. Im nächsten Schritt wurden die  $T_1$ - und SWI- Daten mit Hilfe des Programms FLIRT (FSL, FMRIB; Oxford UK) koregistriert. Dies war notwendig, um die unterschiedlichen Auflösungen der Akquisitionsdaten in Übereinstimmung zu bringen sowie um potentielle Bewegungen des Patienten zwischen den Messungen zu kompensieren. Um die unterschiedlichen Auflösungen aller MR-Kontraste an die SWI-Sequenz anzupassen und Patientenbewegungen zwischen den MR-Sequenzen zu kompensieren wurde eine Registrierung der verschiedenen MR-Kontraste auf die SWI-Betragsdaten durchgeführt. Für die Registrierung der Hirn-Aufnahmen innerhalb einer Patientenuntersuchung wurde das Modell eines starren Körpers angewandt.

In dieser Arbeit wurden die FLIRT-Protokolle in das IDL-Skript integriert, sodass die gemessenen und eingelesenen Datensätze optimal aufeinander abgestimmt werden konnten.

Daraufhin wurden die bearbeiteten Daten gespeichert und die Bilddaten durch das Programm FSLView (FSL, FMRIB; Oxford UK) auf die Korrektheit ihrer Registrierung überprüft. Dabei wurden Aufnahmen verschiedener Sequenzen in der gleichen Schichtebene übereinander gelegt und hinsichtlich der exakten Koinzidenz der ROIs überprüft.

Für die qualitative und quantitative Auswertung der MS-Studie wurde eigens ein Programm in der Programmierungsumgebung IDL entwickelt. Dies ermöglicht das Einzeichnen von regions of interest (ROIs) in frei wählbarer Form sowie das Abspeichern und Auswerten der auf anderen registrierten Datensätzen (bzw. Kontrasten) basierenden ROIs. Somit konnten die Positionen der in der FLAIR Sequenz eingezeichneten ROIs gespeichert und auf andere Kontraste (zB. SWI, ADC, etc.) übertragen werden.

Das Einzeichnen der ROIs für die quantitative Auswertung erfolgte in zwei Durchgängen. Im ersten wurden alle MS verdächtigen Läsionen in der FLAIR Sequenz eingezeichnet und auf alle anderen Kontraste übertragen (s. Abb. 4.2). Im zweiten Durchgang wurden die Läsionen auf ein Maximum von 12 pro Patient begrenzt und nur größere, klar abgrenzbare MS-Plaques einbezogen. Die ROI-Auswertung wurde für

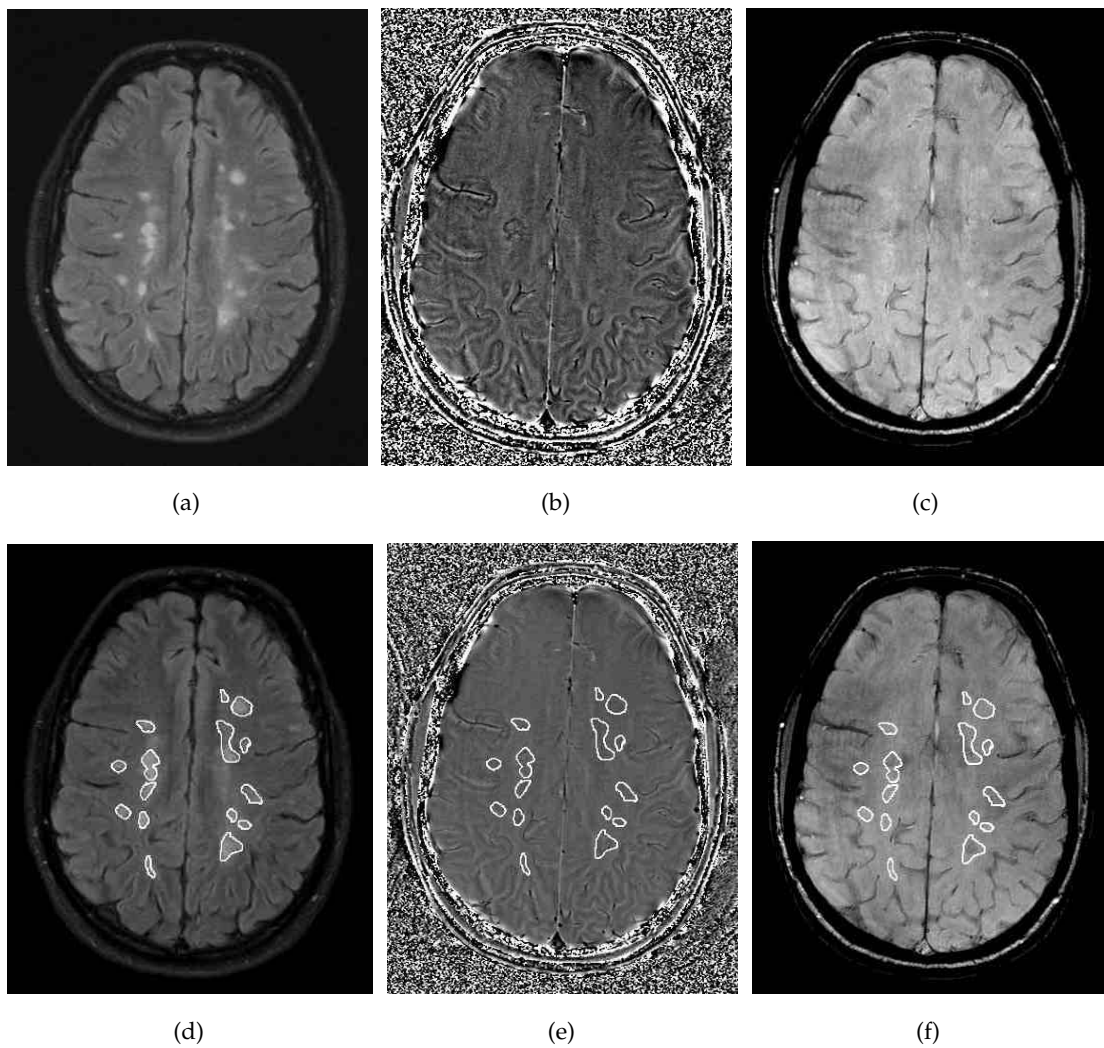


Abbildung 4.2: Die Abbildungen (a,b,c) zeigen FLAIR-, Phasen- und Magnitudenbilder eines MS-Patienten. In den Abbildungen (d,e,f) sind ROIs im FLAIR Kontrast eingezeichnet und auf die anderen Kontraste übertragen.

die in Tabelle 4.5 genannten Kontraste berechnet und in einer Excel-Tabelle (Microsoft; Seattle/USA) gespeichert.

Die statistische Auswertung erfolgte ausschließlich mit der medizinischen Statistiksoftware MedCalc (Mariakerke/Belgien).

Zu Beginn wurden die Werte aller Kontraste mittels D'Agostino-Pearson Test auf eine mögliche Normalverteilung hin geprüft und untereinander korreliert. Der nächste Schritt bestand darin, das Signal-Rausch Verhältnis (SNR) sowie das Kontrast-Rausch Verhältnis (CNR) der verschiedenen Bildkontraste zu berechnen.

Für die Bestimmung des Rauschlevels wurde eine ROI außerhalb, des signalgebenden Bereiches, d.h., ins Rauschen, gelegt. Da die Verteilung der Betragswerte in diesen Regionen einer Rayleighverteilung folgt, wurde das Rauschen ( $\sigma_{\text{Rausch}}$ ) als maximaler Wert des Histogramms aller Voxel in dieser Rauschroi bestimmt. Für das SNR folgt dann: Mittelwert der ROI ( $\text{mean}_{\text{ROI}}$ ) geteilt durch  $\sigma_{\text{Rausch}}$ .

Das CNR der jeweiligen Region wurde zur direkten Nachbarschaft bestimmt. Hierzu wurde basierend auf der jeweiligen ROI über morphologische Operatoren eine ROI definiert, welche direkt an die auszuwertenden ROI angrenzt. Anschließend wurde das CNR folgendermaßen bestimmt:  $\text{cnr} = (\text{mean}_{\text{ROI}} - \text{mean}_{\text{surrounding}}) / \sigma_{\text{Rausch}}$ .

Die CNR und SNR ermöglichen es, die objektive Qualität und Aussagekraft eines Kontrastes bezüglich der untersuchten Erkrankung zu quantifizieren. Um den Unterschied zwischen SNR und CNR verschiedener Kontraste zu untersuchen, wurde die Signifikanz mittels Wilcoxon-Test, einem Rang Summen Test, ermittelt.

Die Auswertung des Venenbezugs erfolgte an JEMATIC-Befundungsbildschirmen (Jena/Deutschland; 1 Megapixel). Dabei wurden in beiden Gruppen sowohl die MS-Läsionen als auch die unspezifisch glösen Läsionen anhand ihrer Fläche in eine Gruppe  $\leq$  und  $>5 \text{ mm}^2$  eingeteilt. Dabei wurde die Fläche der Läsion in der Schnittebene ihres größten Ausmaßes durch Multiplikation ihrer Länge mit der Breite ermittelt. Durch Analyse der SWI mIP-Bilder (Minimalwertprojektion) wurde die räumliche Beziehung der jeweiligen Läsion zu einer Vene untersucht. Sobald innerhalb des Läsionsvolumens eine Vene identifiziert werden konnte, wurde die räumliche Beziehung als gegeben bewertet. In einem zweiten Schritt wurde ausgezählt, wie viele der räumlichen Bezüge wirklich MS spezifisch erschienen. Kriterien hierfür waren, dass die Vene durch das Zentrum des Plaques zieht, bzw. die räumliche Orientierung der Läsion am Verlauf der Vene. Der p-Wert wurde dabei mittels Fischer Test erhoben. Ausserdem wurde anhand eines diagnostischen Tests die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert ermittelt.

## Ergebnisse

### 5.1 Qualitative Auswertung

Bei 17 der nach Mc Donald Kriterien [McDonald et al., 2001] gesicherten Multiplen Sklerose Patienten konnten durch die Analyse der FLAIR-Sequenz insgesamt 424 Läsionen identifiziert werden (s. Tab 5.1). Ein Großteil der Läsionen war bereits bei MR-Voruntersuchungen vorhanden (ca. 98,1%). Lediglich acht Läsionen (1,9%) waren in den Voraufnahmen nicht nachweisbar. Insgesamt nahmen von den 424 nachgewiesenen MS-Plaques nur fünf Kontrastmittel auf (1,2%) und galten somit als akut [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Bei diesen Läsionen lag eine Störung der Blut-Hirnschranke vor. Deshalb konnte Kontrastmittel aus dem Blut in das Hirngewebe übertreten. Dieser Zustand hält für etwa 4 Wochen an [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Das sich über 80% der Läsionen in T1-gewichteten Aufnahmen als „black holes“ darstellten, untermauert die Annahme, dass es sich meist um alte, „ausgebrannte“ und nicht mehr um aktiv entzündliche Läsionen handelte [Schmidt and Hoffmann, 2006]. In SWI-Phasenbildern wurden hingegen bei allen 17 Patienten insgesamt nur 115 Läsionen gezählt. 86 dieser Läsionen waren auch im FLAIR Kontrast zu sehen, 29 konnten nur mittels Phasenbild identifiziert werden (s. Tab. 5.1; s. Abb. 5.1). Abbildung 5.3 zeigt ein Beispiel für ausschließlich im Phasenkontrast abgrenzbare MS-Läsionen. Lediglich 8 der 115 Läsionen im Phasenkontrast waren ringförmig konfiguriert (ca. 7%; s. Tab 5.2). Alle akuten, KM aufnehmenden Plaques sowie viele eindrucksvolle Läsionen im FLAIR Kontrast waren im Phasenkontrast nicht nachweisbar (s. Abb. 5.2). Bezüglich der Läsionsmorphologie konnten im Phasenkontrast zwei unterschiedliche Typen voneinander unterschieden werden.



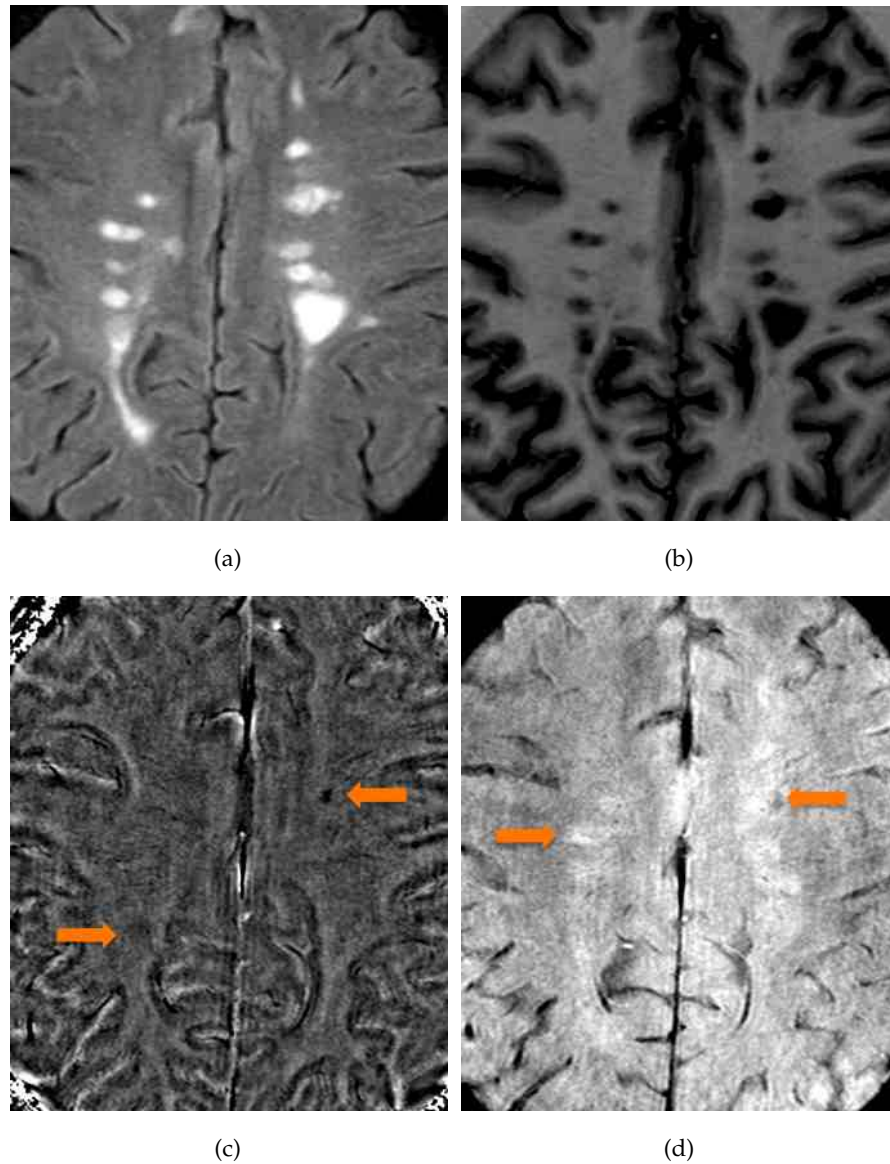


Abbildung 5.1: In der FLAIR (a) stellen sich MS-Läsionen homogen hyperintens, in  $T_1$  (b) homogen hypointens dar. Durch Phasenbild (c, Pfeile zeigen zwei Läsionen) und Magnitude (d, Pfeile zeigen eine hypo- und hyperintense Läsion) sind meist weniger Läsionen abgrenzbar. Diese nehmen im Phasenbild ein weitaus kleineres Volumen ein.



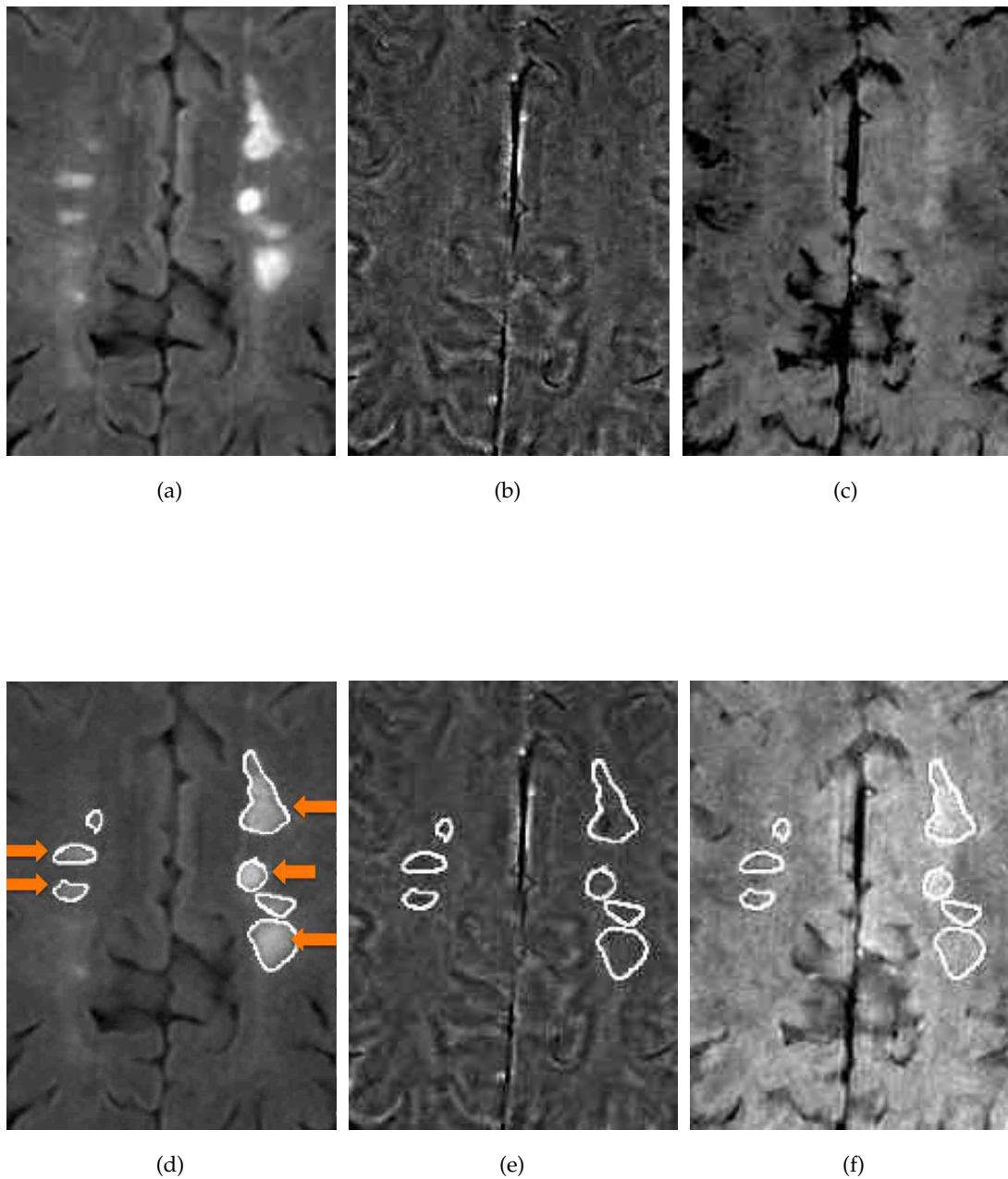


Abbildung 5.2: FLAIR- (a), Phasen- (b) und Magnitudenbilder (c) eines MS-Patienten. In d, e, f sind ROIs, die im FLAIR Kontrast eingezeichnet wurden, auf die übrigen Kontraste übertragen worden. Häufig konnten eindrucksvolle Läsionen, wie in Bild (a) abgebildet, sowohl im Phasenbild als auch im Magnitudenkontrast nicht abgegrenzt werden oder erschienen weitaus kleiner.

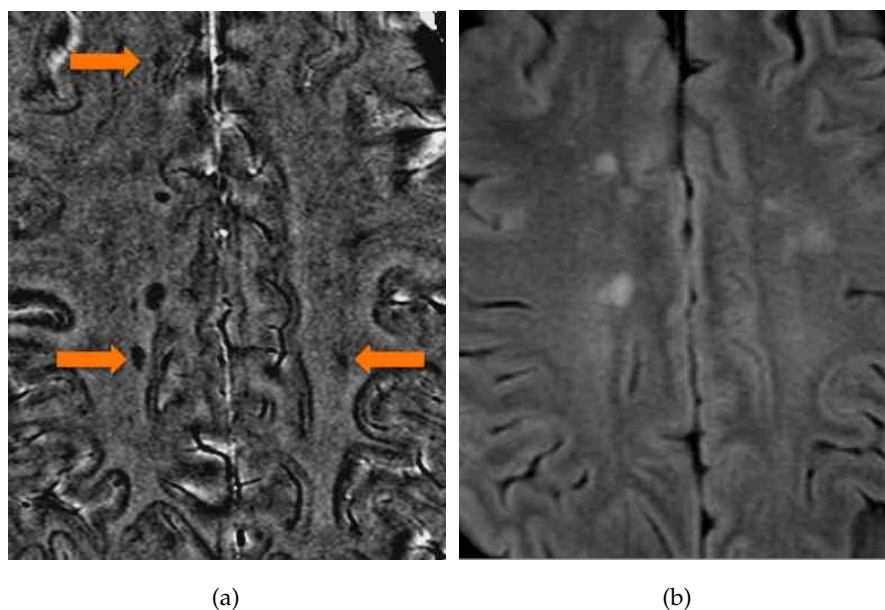


Abbildung 5.3: Die angezeigten Läsionen konnten nur im Phasenbild (b) und nicht im FLAIR-Kontrast (a) abgegrenzt werden.

- a) Im Phasenbild homogen hypointens abzugrenzen, nimmt dieser Typ ein kleineres Volumen als im FLAIR Kontrast ein (s. Abb. 5.4).
- b) Charakteristisch ist ein hypointenser Ring in der Peripherie der Läsion. Das Volumen ist vergleichbar zur FLAIR Läsion (s. Abb. 5.5).

Im Magnitudenkontrast stellten sich die Läsionen sowohl homogen hypo als auch hyperintens dar (s. Abb. 5.6). Lediglich 93 Herde konnten durch den Magnitudenkontrast nachgewiesen werden, wobei 51 hypointens und 42 hyperintens imponierten (s. Tab. 5.2). Alle im Magnitudenkontrast sichtbaren Läsionen waren auch in den FLAIR-Bildern sichtbar.

Tabelle 5.1 bietet einen Überblick über die nachweisbaren Läsionsanzahlen in den verschiedenen Kontrasten.

	FLAIR	$T_1$	Phase	Magnitude
auch in FLAIR gesehen	424	420	86	93
nicht in FLAIR gesehen	0	19	29	0
gesamte Läsionsanzahl	424	439	115	93

Tabelle 5.1: Läsionsanzahl in verschiedenen Kontrasten

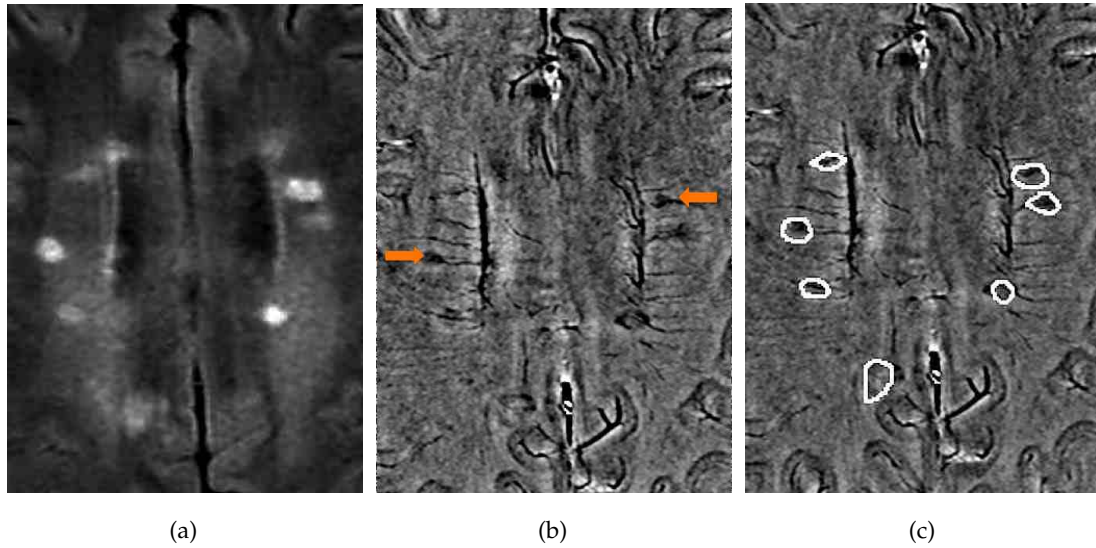


Abbildung 5.4: Die mit einem Pfeil markierten Läsionen in Phase (b, c) sind typischerweise homogen hypointens und kleiner als im FLAIR Kontrast (a).

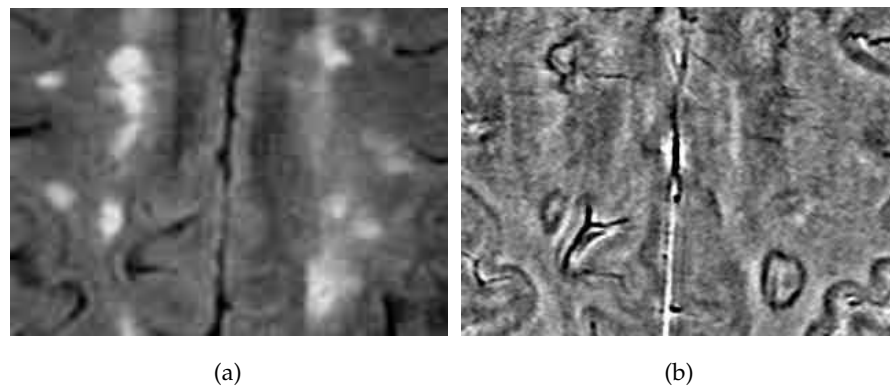


Abbildung 5.5: FLAIR- (a) und Phasenbild (b) eines MS-Patienten. Ringförmige Läsionen im Phasenkontrast (b) haben meist die gleiche Konfiguration und Größe wie im FLAIR Kontrast (a)

	Phase	Magnitude
hyperintens/ringförmig	8	42
hypointens	107	51
gesamte Läsionsanzahl	115	93

Tabelle 5.2: Läsionstypen im Phasen- und Magnitudenkontrast

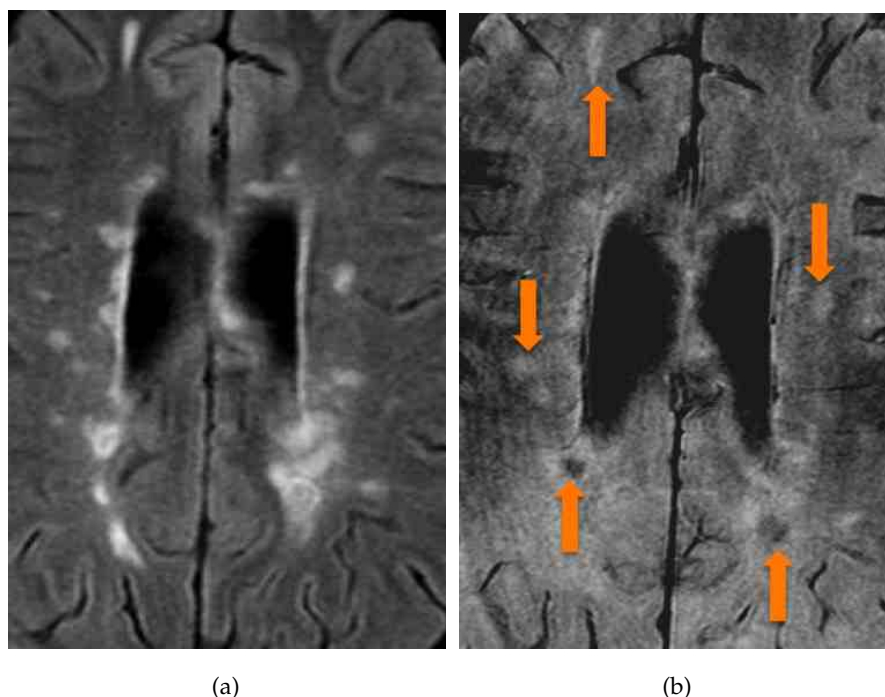


Abbildung 5.6: Im Magnitudenkontrast (b) stellten sich Läsionen teils hypo-, teils hyperintens dar.

**Korrelation von Läsionsanzahl/Läsionskonfiguration und klinischen Parametern**

Der Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer, dem EDSS (ein Wert der den Schweregrad der MS-Erkrankung quantifiziert) und der Läsionsanzahl der verschiedenen Kontraste ist in Tab. 5.3 zusammengefasst. Die Krankheitsdauer korreliert signifikant mit der Läsionsanzahl im FLAIR- und  $T_1$ -Kontrast (s. Tab. 5.3). Zwischen Phasenkontrast und Krankheitsdauer konnte keine positive Korrelation festgestellt werden. Eine solche konnte, wenn auch nicht ausreichend signifikant ( $p=0,08$ ), zwischen Magnitudenkontrast und Krankheitsdauer nachgewiesen werden.

Der Schweregrad der Erkrankung zeigt zu keiner der in den verschiedenen Sequenzen erhobenen Läsionsanzahl einen signifikanten Zusammenhang. Auch die Gruppen der hyperintensiven und hypointensen Läsionen im Magnitudenkontrast zeigten keine Korre-

	FLAIR/EDSS	FLAIR/Krankheitsdauer
Korrelationskoeffizient	0,30	0,70
Signifikanz	$P = 0,25$	$P < 0,01$
95% Konfidenzintervall	-0,23 bis 0,69	0,31 bis 0,89
	$T_1$ /EDSS	$T_1$ /Krankheitsdauer
Korrelationskoeffizient	0,33	0,66
Signifikanz	$P = 0,20$	$P = 0,01$
95%Konfidenzintervall	-0,2 bis 0,71	0,24 bis 0,87
	Phase/EDSS	Phase/Krankheitsdauer
Korrelationskoeffizient	0,16	-0,04
Signifikanz	$P = 0,54$	$P = 0,90$
95% Konfidenzintervall	-0,37 bis 0,61	-0,52 bis 0,47
	Magnitude/EDSS	Magnitude/Krankheitsdauer
Korrelationskoeffizient	0,21	0,45
Signifikanz	$P = 0,41$	$P = 0,08$
95%Konfidenzintervall	-0,32 bis 0,64	-0,06 bis 0,77
	Maghypo/EDSS	Maghypo/Krankheisdauer
Korrelationskoeffizient	0,22	0,47
Signifikanz	$P = 0,40$	$P = 0,06$
95%Konfidenzintervall	-0,31 bis 0,64	-0,03 bis 0,79
	Maghyper/EDSS	Maghyper/Krankheitsdauer
Korrelationskoeffizient	0,12	0,20
Signifikanz	$P = 0,64$	$P = 0,26$
95%Konfidenzintervall	-0,40 bis 0,58	-0,24 bis 0,69

Tabelle 5.3: Korrelation der Läsionsanzahl im FLAIR,  $T_1$  sowie SWI-Kontrast mit dem EDSS als auch der Krankheitsdauer eines jeden MS-Patienten ( $n = 17$ ; Maghypo = Anzahl der in Magnitude hypointensen Läsionen; Maghyper = Anzahl der in Magnitude hyperintensen Läsionen).

lation mit dem EDSS, wobei zwischen Krankheitsdauer und der Anzahl hypointenser Läsionen im Magnitudenbild ein deutlicher Trend zur Signifikanz beobachtet wurde. Bei drei der 17 MS Patienten (18%) konnten insgesamt acht ringförmige Läsionen im Phasenbild nachgewiesen werden. Diese Konfiguration korreliert nicht mit den erhobenen klinischen Parametern. Die Medikation, der EDSS und die Krankheitsdauer der drei Patienten war heterogen und hob sich nicht von dem Rest des Patientenkollektivs ab.

## 5.2 Quantitative Auswertung

In Tabelle 5.4 und 5.5 sind die statistischen Angaben der ROI-Werte für die verschiedenen Kontraste aufgezeigt. Dargestellt sind zum einen alle eingezeichneten Läsionen und zum anderen die Werte für die Läsionen, bei denen pro Patient maximal 12 Läsionen betrachtet wurden (s. Kapitel 4).

Ein Großteil der berechneten Werte sind nicht normalverteilt. Lediglich die Magnitudenwerte sowie die T2- und T1-gewichteten Signalintensitäten der ausgewählten Läsionen sind normalverteilt. Bei einem p-Wert  $> 0,05$  ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant. Im Phasenkontrast konnte keine der im  $T_1$  Kontrast Kontrastmittel (KM) aufnehmenden Läsionen abgegrenzt werden. Vergleicht man die Phasen-ROI Signalwerte von in  $T_1$  KM-aufnehmenden Läsionen mit solchen, die im Phasenkontrast abgrenzbar waren, stellt sich heraus, dass die Phasenwerte der KM aufnehmenden Läsionen gering höher sind (s. Tab. 5.6). Aufgrund der geringen Anzahl dieser Läsionen ist dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant, spiegelt den Bildeindruck jedoch glaubhaft wider. Obwohl 80% der im FLAIR Kontrast identifizierten Läsionen im Phasenbild nicht abgrenzbar waren, liegen die Phasenwerte der betreffenden Regionen dennoch signifikant niedriger ( $P = 0,01$ ) als diejenigen der gesunden weißen Substanz des Gehirns (s. Abb. 5.7). Für diesen Vergleich wurden die Phasenwerte der Läsionen (im FLAIR Kontrast eingezeichnet und auf eine Anzahl von max. 12 pro Patient beschränkt;  $n = 114$ ) für jeden Patient gemittelt und mit einer repräsentativen ROI innerhalb der gesunden weißen Substanz verglichen.

Die Phasenwerte der KM aufnehmenden Läsionen liegen nicht niedriger als die der gesunden weißen Substanz (s. Abb. 5.8). Aufgrund der kleinen Anzahl der untersuchten Läsionen ist dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant ( $n = 5$ ,  $P = 0,63$ ).

	FLAIR	Phase	Magnitude
ROI-Anzahl	575	575	575
Mittelwert	$309 \pm 65$	$5 \pm 71$	$1241 \pm 142$
Höchster Wert	530	912	1622
Niedrigster Wert	174	-587	679
Normalverteilung	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )	<i>akzeptiert</i> ( $p < 0.88$ )
	T2	T1	ADC
ROI-Anzahl	575	575	575
Mittelwert	$767 \pm 136$	$1944 \pm 45$	$0,962 \pm 0,210 \frac{\mu m^2}{ms}$
Höchster Wert	1237	2041	$2,689 \frac{\mu m^2}{ms}$
Niedrigster Wert	490	1807	$0 \frac{\mu m^2}{ms}$
Normalverteilung	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )

Tabelle 5.4: Signalwerte der ROIs verschiedener Kontraste für alle Läsionen

	FLAIR	Phase	Magnitude
ROI-Anzahl	114	114	114
Mittelwert	$342 \pm 64$	$-8 \pm 39$	$1251 \pm 123$
Höchster Wert	530	72	1613
Niedrigster Wert	209	-163	842
Normalverteilung	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,015$ )	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,0001$ )	<i>akzeptiert</i> ( $p = 0.387$ )
	T2	T1	ADC
ROI-Anzahl	114	114	114
Mittelwert	$817 \pm 122$	$1922 \pm 40$	$1,004 \pm 0,147 \frac{\mu m^2}{ms}$
Höchster Wert	1091	2009	$1,416 \frac{\mu m^2}{ms}$
Niedrigster Wert	526	1807	$0,700 \frac{\mu m^2}{ms}$
Normalverteilung	<i>akzeptiert</i> ( $p < 0,385$ )	<i>akzeptiert</i> ( $p < 0,063$ )	<i>abgelehnt</i> ( $p < 0,015$ )

Tabelle 5.5: Signalwerte der ROIs verschiedener Kontraste bei Beschränkung der ROI-Anzahl auf max. 12 pro Patient



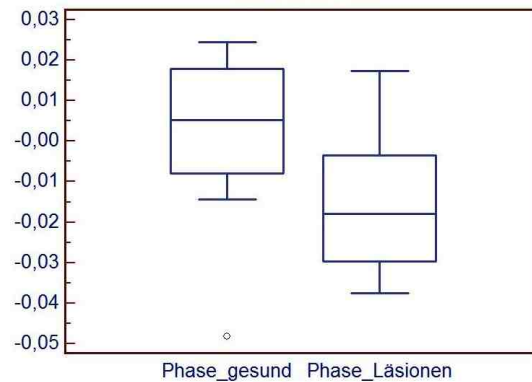


Abbildung 5.7: Vergleich der Phasenwerte von gesunder weißer Substanz mit der von MS Läsionen. ( $n = 114$ ,  $P = 0,01$ ).

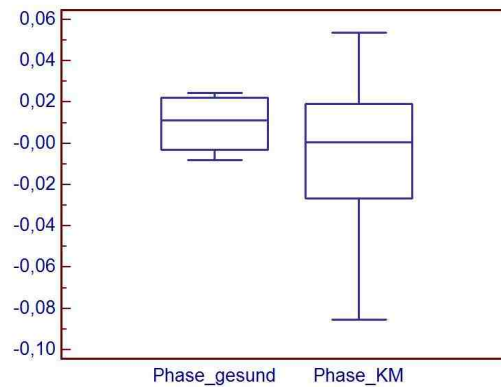


Abbildung 5.8: Vergleich der Phasenwerte von gesunder weißer Substanz mit der von KM-aufnehmenden MS Läsionen. ( $n = 5$ ,  $P = 0,63$ ).

### 5.2.1 Korrelationen

Zur Auswertung der Korrelation von ROI Signalwerten wurden ausschließlich Läsionen untersucht, die sowohl in der FLAIR-Sequenz als auch im Phasenbild sichtbar waren. Da die zu untersuchenden Werte keine Normalverteilung aufwiesen, wurde eine Rangkorrelation durchgeführt.

Die genauen Daten zur Korrelationsuntersuchung sind Tab. 5.7 zu entnehmen. Es besteht eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen FLAIR und T2 sowie eine hochsignifikant negative zwischen FLAIR und T1 (s. Abb. 5.9). Auch ADC und FLAIR korrelieren positiv, ADC und T1 hingegen negativ (s. Abb. 5.9).

Zwischen Phasen- und FLAIR Kontrast sowie Phasen- und ADC Kontrast konnte keine

	Phase (+KM)	Phase (sichtbare Läsionen)
ROI-Anzahl	5	86
Mittelwert	$-3,1 \pm 39,9$	$-6,3 \pm 48,8$
Höchster Wert	45,8	206,9
Niedrigster Wert	-50,0	-117,1

Tabelle 5.6: Vergleich von Kontrastmittel aufnehmenden ROI-Werten in Phase und sichtbaren Läsionen in Phase

Korrelation nachgewiesen werden (s. Abb. 5.10). Interessanterweise scheint jedoch eine positive Korrelation bei den KM aufnehmenden Läsionen zwischen FLAIR- und Phasenkontrast zu bestehen (s. Tab. 5.7). Aufgrund der geringen Stichprobenzahl ( $n=5$ ) ist das Ergebnis mit einem P-Wert von 0,07 aber nicht signifikant. Darüber hinaus korreliert der Phasenkontrast signifikant mit dem T1-Kontrast, allerdings nicht mit der T2-Sequenz (s. Tab. 5.7).

Magnituden und FLAIR-Kontrast weisen eine signifikante, jedoch weitaus geringere positive Korrelation auf als etwa FLAIR/T2. Ähnlich verhält es sich mit der Korrelation von Magnitude und ADC (s. Tab. 5.7).

Der FA-Kontrast (FA = fraktionierte Anisotropie) korreliert lediglich mit dem ADC-Kontrast negativ sowie dem T1-Kontrast positiv (s. Tab. 5.7).

	FLAIR/Magnitude	FLAIR/Phase	FLAIR/Phase (+KM)
ROI Anzahl	86	86	5
Korrelationskoeffizient	0,301	0,0261	0,900
Signifikanz	$P = 0,0071$	$P = 0,8157$	$P = 0,0719$
95% Konfidenzintervall	0,089 bis 0,487	-0,193 bis 0,243	0,086 bis 0,993
	FLAIR/T2	FLAIR/T1	FLAIR/ADC
ROI Anzahl	86	86	86
Korrelationskoeffizient	0,601	-0,659	0,449
Signifikanz	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P = 0,0001$
95%Konfidenzintervall	0,440 bis 0,724	-0,767 bis -0,514	0,256 bis 0,608
	ADC/Magnitude	ADC/Phase	ADC/T2
ROI Anzahl	86	86	5
Korrelationskoeffizient	0,285	0,024	0,081
Signifikanz	$P = 0,0099$	$P = 0,8308$	$P = 0,4674$
95%Konfidenzintervall	0,0713 bis 0,474	-0,195 bis 0,241	-0,140 bis 0,294
	FA/ADC	FA/FLAIR	FA/T1
ROI Anzahl	86	86	86
Korrelationskoeffizient	-0,674	-0,155	0,340
Signifikanz	$P < 0,0001$	$P = 0,1649$	$P = 0,0024$
95%Konfidenzintervall	-0,534 bis -0,778	-0,361 bis 0,065	0,131 bis 0,519
	FA/T2	FA/Phase	FA/Magnitude
ROI Anzahl	86	86	86
Korrelationskoeffizient	0,136	0,110	-0,200
Signifikanz	$P = 0,2237$	$P = 0,3250$	$P = 0,0735$
95%Konfidenzintervall	-0,085 bis 0,344	-0,111 bis 0,321	-0,401 bis 0,191
	T1/Phase	T2/Phase	T1/ADC
ROI Anzahl	86	86	86
Korrelationskoeffizient	0,254	0,180	-0,689
Signifikanz	$P = 0,0230$	$P = 0,1070$	$P < 0,0001$
95%Konfidenzintervall	0,085 bis 0,344	-0,039 bis 0,383	-0,788 bis 0,554

Tabelle 5.7: Korrelation der ROI-Signalstärke in verschiedene MRT-Kontrasten. Hierbei wurden lediglich ROIs einbezogen, welche sowohl im FLAIR- als auch im Phasenkontrast abgrenzbar waren (+KM steht für Kontrastmittel aufnehmende Läsionen).

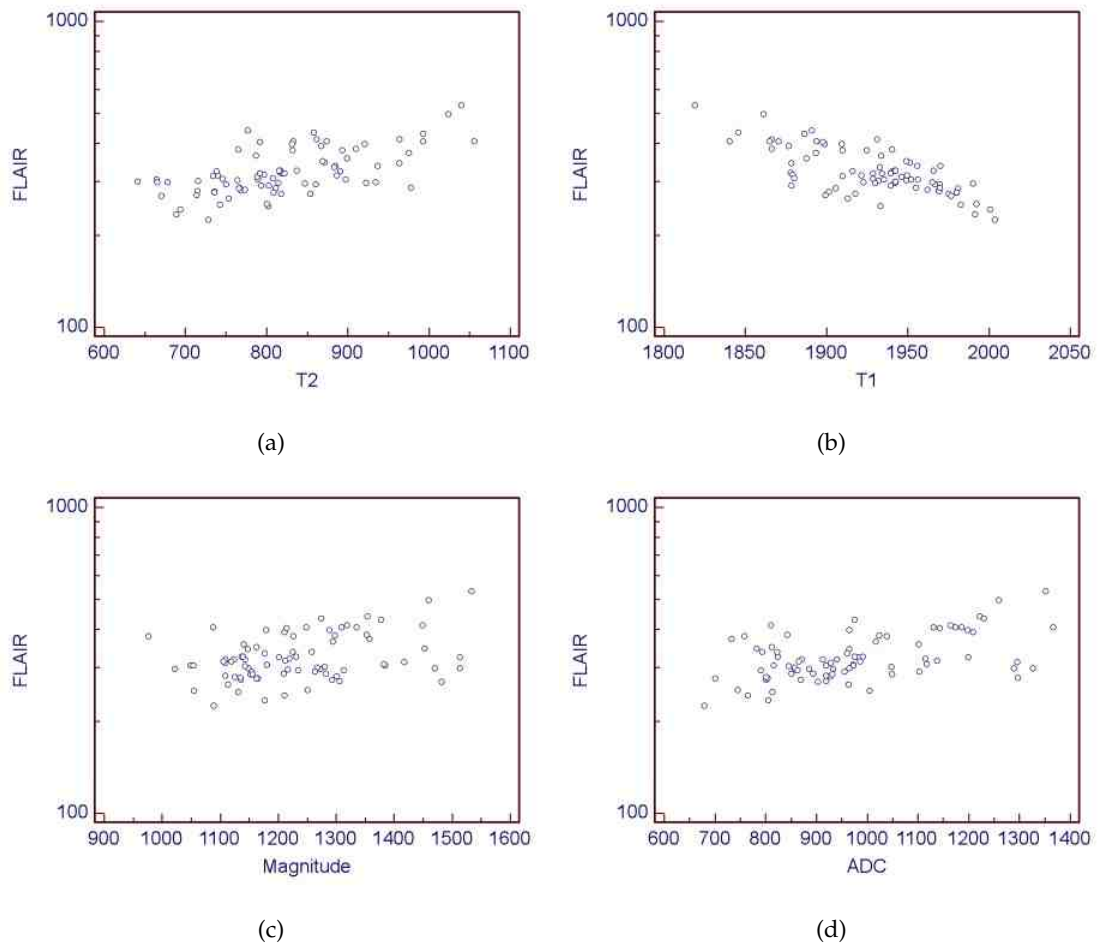


Abbildung 5.9: Korrelation zwischen den FLAIR Signalwerten und den  $T_1$ ,  $T_2$ , ADC und Magnitudenwerten anhand eines semilogarithmischen Plots ( $n = 86$ ).

### 5.2.2 SNR und CNR

In der weiteren Analyse wurden die 86 im Phasenkontrast detektierten Läsionen betrachtet. Es wurde das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) und das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (CNR) im Phasen- und Magnitudenbild, sowie in der FLAIR-Sequenz ausgewertet. Dabei wurden CNR und SNR für alle Läsionen der jeweiligen Sequenz berechnet und analysiert. Die Werte sind anhand von Box-whisker-plots in den Abbildungen 5.11, 5.12 sowie 5.13 veranschaulicht.

Sowohl SNR als auch CNR sind im FLAIR Kontrast signifikant höher als im Phasen- und Magnitudenkontrast ( $P < 0,0001$ ). Verglichen wurden die Werte mittels Wilcoxon Test, einem Rangsummentest. Box-whisker-plots illustrieren den deutlichen Unterschied zwischen den FLAIR- und Phasenwerten (s. Abb. 5.14). Sowohl SNR als auch CNR des Phasenkontrastes heben sich nur geringfügig vom Nullwert ab (Mittelwert CNR:  $-0,652 \pm 4,562$ ; SNR:  $-1,303 \pm 7,169$ ).

Ähnlich verhält es sich mit dem Vergleich von Magnituden- und FLAIR Kontrast (s. Abb. 5.15). Verglichen mit den Phasenwerten ist jedoch vor allem die SNR des Magnitudenkontrastes signifikant höher (s. Abb. 5.16).

Wie schon beschrieben, haben sich mit der homodynen Filterung und dem Phaseunwrapping zwei Verfahren der Phasenfilterung etabliert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden beide Verfahren angewandt. Zur Ergebnisauswertung bezüglich der SNR/CNR wurden lediglich die durch das Phaseunwrapping gefilterten Phasenbilder herangezogen, da diese auch bei der qualitativen Auswertung ausgewertet wurden. Vergleicht man die SNR und CNR-Werte beider Methoden ist kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p < 0,01$ ). Die CNR/SNR-Werte der durch das Phaseunwrapping gefilterten Phasenbilder unterliegen jedoch einer größeren Volatilität.

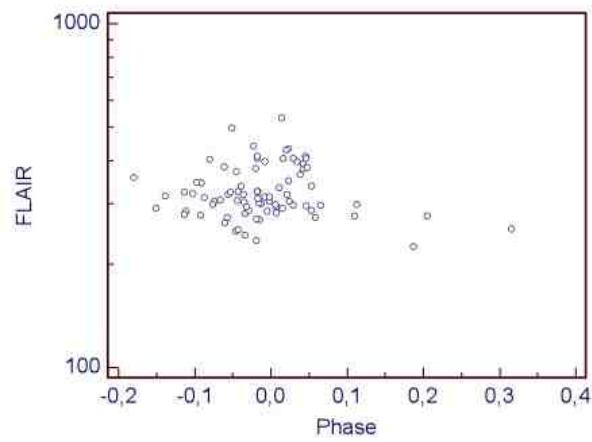


Abbildung 5.10: Korrelation zwischen den Signalwerten in FLAIR und Phase anhand eines semilogarithmischen Plots ( $n = 86$ ).

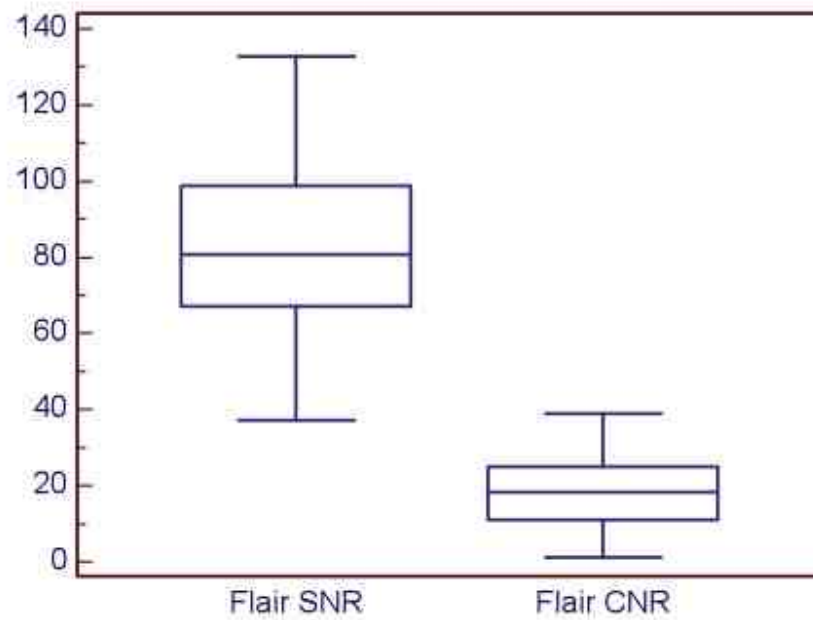


Abbildung 5.11: CNR/SNR der FLAIR-Sequenz ( $n = 86$ )

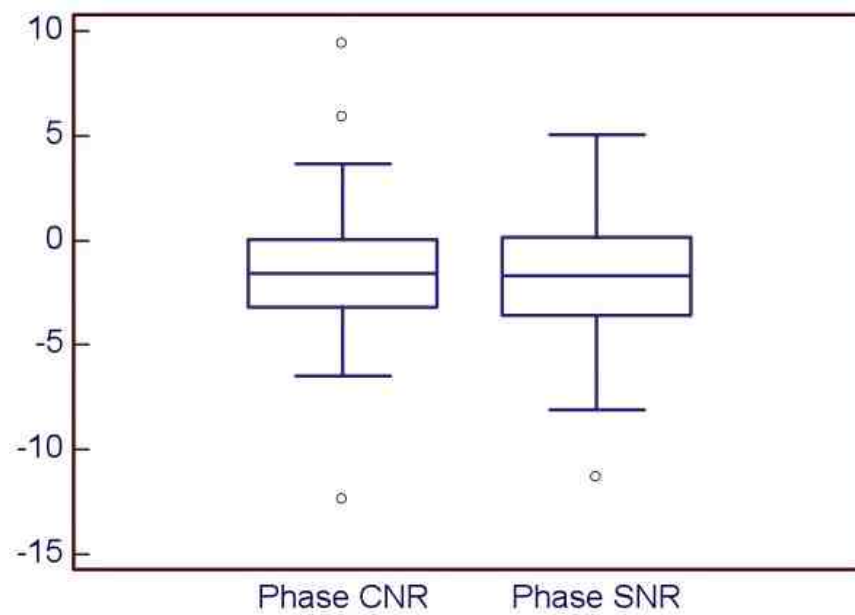


Abbildung 5.12: CNR/SNR des Phasenkontrastes ( $n = 86$ )

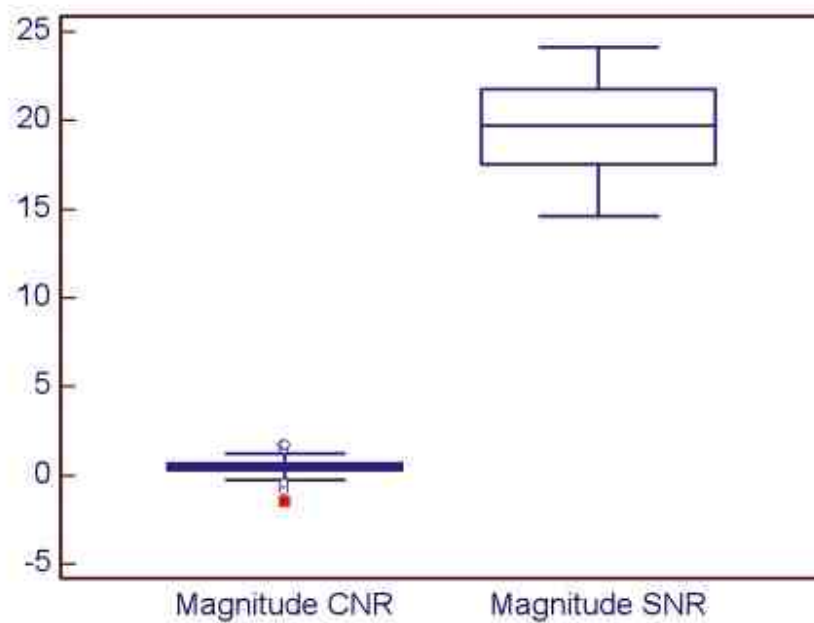


Abbildung 5.13: CNR/SNR des Magnitudenkontrastes ( $n = 86$ ).

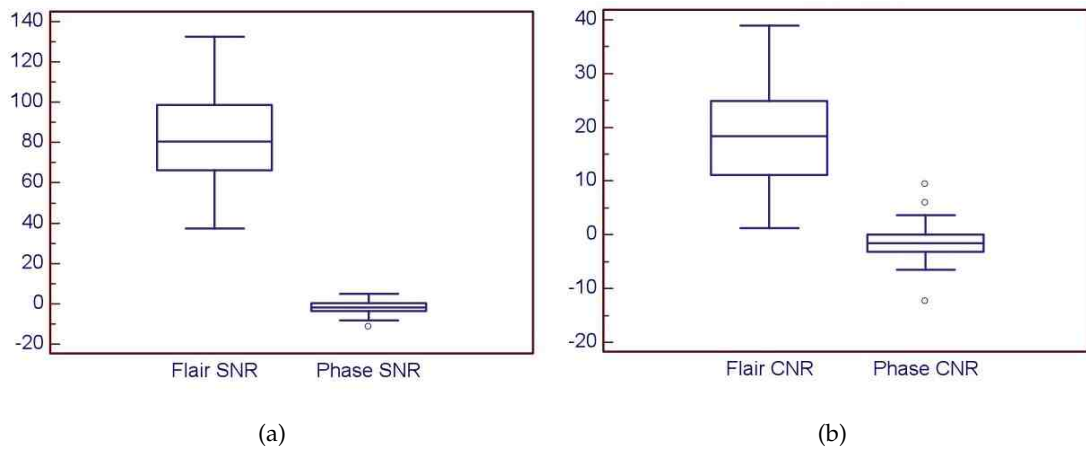


Abbildung 5.14: Vergleich SNR/CNR von FLAIR- und Phasenkontrast ( $n = 86$ ).

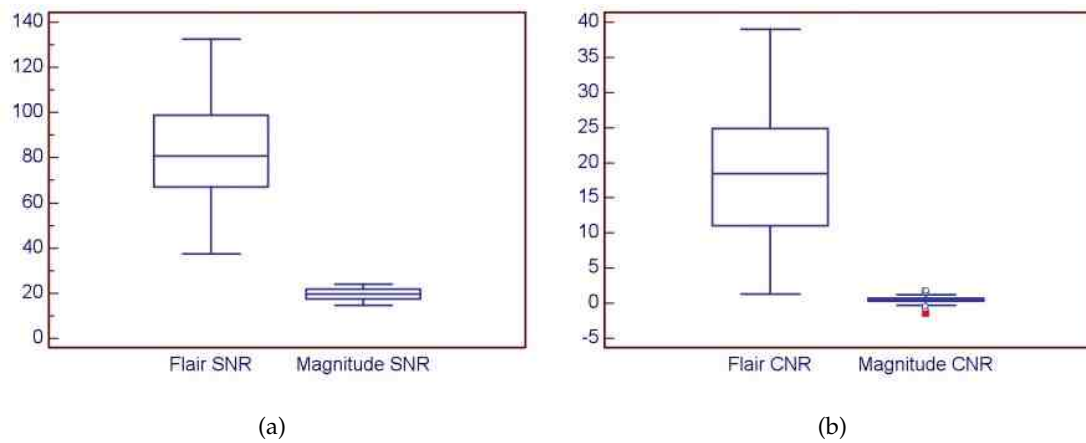


Abbildung 5.15: Vergleich SNR/CNR von FLAIR- und Magnitudenkontrast ( $n = 86$ ).

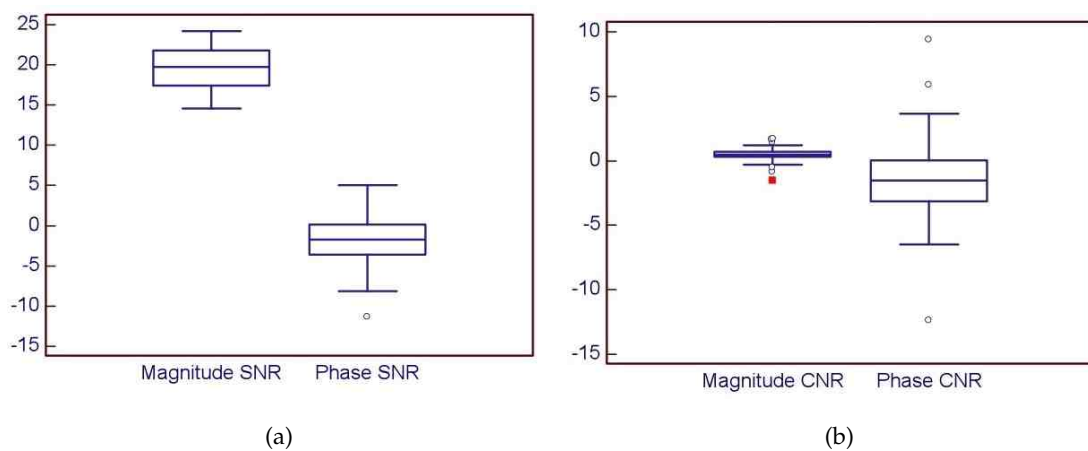


Abbildung 5.16: Vergleich SNR/CNR von Magnituden- und Phasenkontrast ( $n = 86$ ).



### 5.3 Venenbezug

73% der 218 MS-Läsionen weisen einen räumlichen Bezug zu Venen auf. Dies gilt in 92% der Fälle für Läsionen größer  $5 \text{ mm}^2$  und in 69% der Fälle für kleinere (s. Tab. 5.8). Ein ähnliches quantitatives Verhältnis kann jedoch auch für die Beziehung von unspezifischen gliösen Veränderungen zu Venen nachgewiesen werden. So ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an venozentrischen MS-Läsionen (ca. 73% venozentrisch) beziehungsweise an venozentrischen unspezifischen gliösen Veränderungen (ca. 74% venozentrisch) nachweisbar (s. Tab. 5.8). Dies gilt sowohl für alle Läsionen ( $p = 1,00$ ), als auch für die Gruppe größer und kleiner-gleich  $5 \text{ mm}^2$  ( $p = 0,71/p = 1,00$ ).

Als charakteristisch wurden Läsionen eingestuft, wenn sie die folgenden zwei Kriterien erfüllten:

- 1) Eine Vene verläuft zentral durch die Läsion
- 2) Die Läsion orientiert sich am Verlauf der Vene

Diese Kriterien konnten ausschließlich 31% der 218 MS-Läsionen erfüllen (s. Abb. 5.17 und 5.18), hingegen keine der unspezifischen Läsionen. Nur MS-Läsionen scheinen sich also am Verlauf einer Vene zu orientieren und werden nicht, wie es bei den unspezifischen Herden der Fall ist, scheinbar wahllos in der Peripherie von einer solchen durchzogen (s. Abb. 5.19). Darüber hinaus konnten ausschließlich im Bereich von MS-Läsionen ekstatische Venen nachgewiesen werden. Da dieses Merkmal jedoch nur schlecht zu quantifizieren war, wurde es nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Tabelle 5.9 zeigt die Ergebnisse des diagnostischen Tests basierend auf den erhobenen Beurteilungen sowohl der MS-Läsionen als auch der unspezifischen Herde. 44% der MS-Herde erfüllten die genannten Kriterien und erschienen somit charakteristisch für eine MS-Plaques. Hingegen war keine der 178 beurteilten unspezifischen gliösen Veränderungen typisch konfiguriert. Somit weist der diagnostische Test eine sehr hohe Spezifität bei geringer Sensitivität und einen hohen positiv prädiktiven Wert bei geringem negativ prädiktiven Wert auf.

Venenbezug gesamt	MS-Läsionen	unspezifische Gliose
Patientenanzahl	17	10
Läsionsanzahl	218	178
vorhanden	160	132
nicht vorhanden	58	46
% vorhanden	73%	74%
Venenbezug > 5mm <sup>2</sup>	MS-Läsionen	unspezifische Gliose
Läsionsanzahl	38	36
vorhanden	35	32
nicht vorhanden	3	4
% vorhanden	92%	89%
Venenbezug ≤ 5mm <sup>2</sup>	MS-Läsionen	unspezifische Gliose
Läsionsanzahl	180	142
vorhanden	125	100
nicht vorhanden	55	42
% vorhanden	69%	70%

Tabelle 5.8: Zusammenstellung des Venenbezuges von MS-Läsionen und unspezifischen gliösen Veränderungen verschiedener Größen.

	MS-Patient	unspezifische Gliose
charakteristisch	67	0
nicht charakteristisch	151	178
	statistischer Erwartungswert	95% Konfidenzintervall
Sensitivität	30,73%	24,68% bis 37,32%
Spezifität	100%	97,86% bis 100%
PPW	100%	94,59% bis 100%
NPW	53,25%	47,65% bis 58,80%

Tabelle 5.9: Resultat des diagnostischen Tests zur Charakteristik der MS-Läsionen und unspezifischen Gliosen (PPW = Positiv Prädiktiver Wert; NPW = Negativ Prädiktiver Wert)

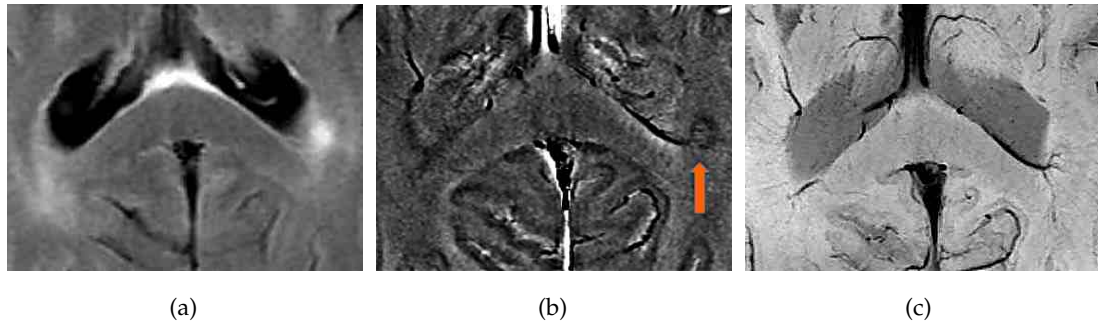


Abbildung 5.17: Im Phasenbild (b) und der SWI-miP (c) ist gut zu erkennen wie die Vene zur MS-Läsion zieht (Pfeil) und sich in ihr aufteilt. Der korrespondierende Abschnitt ist in (a) im FLAIR-Kontrast abgebildet.

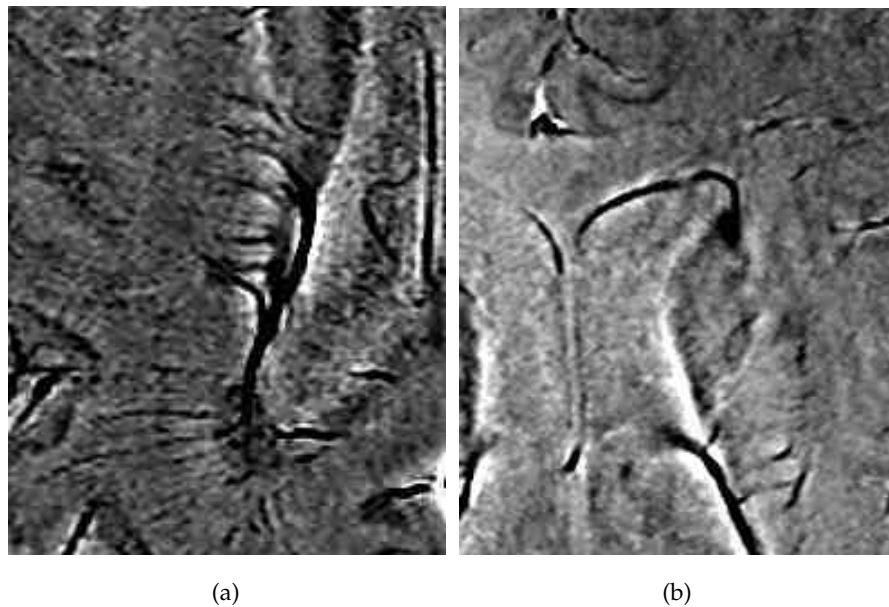


Abbildung 5.18: Darstellung des zentralen Verlaufs der Vene durch eine MS Läsion im Phasenkontrast.

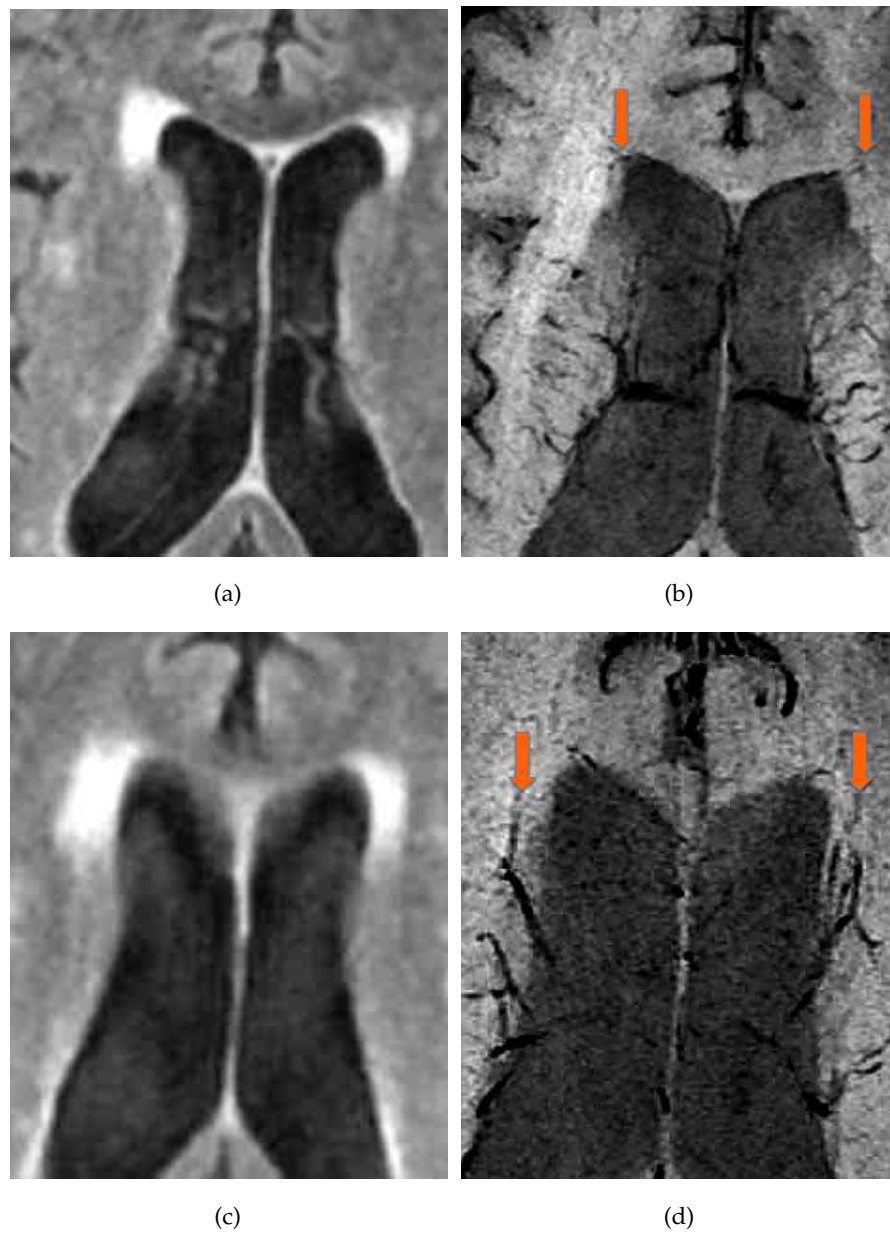


Abbildung 5.19: Drainierende Venen in unspezifische Gliosen. Die Form und Ausrichtung der unspezifischen Gliose orientiert sich jedoch nicht am Venenverlauf ((a+c) FLAIR, (b+d) SWI miP).

## Diskussion

### 6.1 Qualitative Auswertung

Die Diagnose der MS basiert auf anamnestischen, klinischen und zusatzdiagnostischen Befunden. Dabei stellt die MRT die sensitivste Untersuchung dar und wird im klinischen Alltag routinemäßig zur Diagnostik und Verlaufskontrolle genutzt. Bei hoher Sensitivität besitzt sie jedoch nur eine geringe Spezifität [Mittal et al., 2009].

Aus einer Studie an 20 Patienten mit Multipler Sklerose von Haacke et al. 2009 geht die Überlegenheit der SWI im Vergleich zu konventionellen „Kontrasten“ wie der FLAIR und  $T_2$  gewichteten Bildgebung aus der größeren Anzahl an entdeckten Läsionen hervor. Dabei wurden nicht nur 204 der 279 konventionell erkennbaren Läsionen mittels SWI detektiert sondern auch weitere 143 Läsionen zusätzlich gefunden.

Dies steht im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen. Bei den 17 ausgewerteten Patienten konnten nur 86 der insgesamt 424 MS-Läsionen mittels Phase erkannt werden. Dies sind im Gegensatz zu 73% bei Haacke et al. 2009 nur 20% der Läsionen, die in der FLAIR Sequenz gezählt werden konnten. Lediglich 29 (ca. 0,7%) zusätzliche Herde wurden mit Hilfe der SWI entdeckt.

Eine plausible Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse zu finden fällt schwer, da die Vorgehensweise der Läsionsidentifikation ähnlich war. So wurden in beiden Studien die Läsionen in der SWI nach Absprache mit einem erfahrenen Radiologen durch einen fachfremden Untersucher identifiziert und gezählt, wobei eine Trainingsphase vorausgegangen war.

Die Technik der MR-Untersuchungen unterscheidet sich in folgendem Punkt: Während in der vorliegenden Studie nur an einem 3T Magnetresonanztomographen Daten erhoben wurden, verwendete Haacke et al. drei verschiedene Tomographen mit verschiedenen Feldstärken (1,5T, 3T, 4T) an unterschiedlichen Patienten und subsummierte

	SWI Harzheim et al.	SWI Haacke et al.
TE	20ms	25ms
TR	60ms	50ms
FA	25°	20°
Schichtdicke	2mm	2mm
Schichtabstand	0mm	0mm

Tabelle 6.1: Vergleich der SWI Sequenzparameter am 3T MR-Tomograph ([Haacke et al., 2009a]).

daraufhin die Ergebnisse. Die Bildgebungsparameter der SWI bei 3T unterschieden sich lediglich bezüglich des FA sowie der Echozeit, welche bei Haacke et al. 25ms betrug und somit etwas sensitiver gegenüber Suszeptibilitätseffekten ist (s. Tab 6.1). Allerdings erklärt die längere TE, laut Aussage fachkundiger Physiker, keineswegs den dramatischen Unterschied in der Visualisierung von MS-Läsionen.

In der Arbeit von Haacke et al. werden keine Daten zur Erkrankungsdauer, -schwere und Behandlung der Patienten angegeben. Lediglich Patientenalter, Geschlecht und Erkrankungsart (Multiple Sklerose) wurden als klinische Daten benannt. Die meisten Patienten der vorliegenden Studie befanden sich in einem stabilen und gut therapierten Zustand ohne wesentliche Krankheitsprogression und es konnten kaum neue, bzw. Kontrastmittel aufnehmende Herde nachgewiesen werden. Möglicherweise handelte es sich im Falle der Studie von Haacke et al. um Patienten in einem höheren Stadium der Erkrankung, bzw. um akut Erkrankte. Dieser Unterschied im Patientenkollektiv könnte einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse darstellen.

Ferner stützt eine Arbeit von Yao et al. 2010 die vorliegenden Ergebnisse und bietet eine mögliche Erklärung für die Insuffizienz der Läsionsdetektion im Phasenkontrast [Yao et al., 2010]. Yao et al. untersuchte 20 MS-Patienten mittels SWI und  $R_2^*$ -Wichtung ( $R_2^*=1/T_2^*$ ) in vivo sowie einen MS-Patienten post mortem. Hierbei stellte sich heraus, dass die Heterogenität im MRT-Bild mit dem alternierenden Gehalt an Myelin und Eisen im Bereich der MS-Plaques korrelierte [Yao et al., 2010]. Es konnten lediglich 60% aller detektierten MS-Läsionen im Phasenkontrast nachgewiesen werden. Dies schrieb Yao et al. einem erhöhten Gehalt an Myelin-Lipiden im Bereich der Plaques zu, der eine diamagnetische Verschiebung nach sich zieht. Demzufolge könnte die durch den erhöhten Eisengehalt verursachte paramagnetische Verschiebung aufgehoben werden [Yao et al., 2010]. Dies würde auch erklären, warum Patienten, welche eindrucksvolle MS-Herde in konventionellen Kontrasten aufweisen, im SWI-Kontrast unauffällig sind.

Studien belegen, dass der Bildeindruck konventioneller Kontraste nur gering mit dem klinischen Zustand der Patienten korreliert [Zivadinov and Sepcia, 2006].

Dies wird durch die vorliegende Studie bestätigt. Weder die Läsionslast im  $T_1$ -gewichteten noch im FLAIR-Kontrast korrelierten mit dem EDSS der MS-Patienten. Dasselbe gilt allerdings auch für die SWI. Es konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Läsionsanzahl und dem Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden. Lediglich die Krankheitsdauer korrelierte mit der Läsionszahl im FLAIR-,  $T_1$ - und Magnitudenkontrast, nicht jedoch mit der im Phasenkontrast. Auch die unterschiedlichen Läsionsmorphologien im Magnituden- und Phasenkontrast zeigten keinen Zusammenhang zu EDSS oder Krankheitsdauer.

In einer Studie von Hammond et al. [Hammond et al., 2008b] konnte, bei Messungen an einem 7 T Magnetresonanztomograph, eine signifikante Korrelation zwischen MS-Erkrankungsdauer und Magnetfeldänderungen (d.h. Phasenänderungen) im Bereich der Basalganglien, besonders des Nucleus caudatus, aufgezeigt werden. Diese in Phasenbildern gemessenen Magnetfeldänderungen werden auf eine erhöhte Eisenablagerung zurückgeführt [Mittal et al., 2009]. Auf Grund dessen könnte die Quantifizierung von Eisenablagerungen wesentlich zur Feststellung des Krankheitsstatus eines MS Patienten beitragen [Hammond et al., 2008b]. Da allerdings auch bei Patienten mit einem hohen EDSS nur wenige Läsionen im Phasenbild abgegrenzt wurden, scheint diese These bezüglich der Eisenablagerung innerhalb von MS-Plaques für unsere Studie nicht zuzutreffen. Dieser Umstand ist dadurch zu erklären, dass auch die Substruktur des Gewebes einen Einfluss auf den Phasenkontrast hat. Insbesondere stark gerichtete mikroskopische Strukturen, wie Nervenfasern, leisten orientierungsabhängige Beiträge im Phasenbild. So erhält man bei stark anisotropen Strukturen (z.B. Nervenfasern) im Vergleich zu isotropen Strukturen unterschiedliche Phasenwerte, obwohl in beiden Fällen die gleiche Anzahl von Suszeptibilitätseinschlüssen vorhanden ist [He and Yablonskiy, 2009]. Die im Verlauf der MS sich ändernde Struktur der Nervenfasern könnte somit die Sichtbarkeit der Läsionen im Phasenbild beeinflussen [Rauscher et al., 2008].

Das im Gehirn vorhandene, nicht an Hämoglobin gebundene Eisen, setzt sich aus ionischem Eisen, niedermolekularen Komplexen, Metalloproteinen wie Transferrin, Melanotransferrin und Lactoferrin sowie Speicherproteinen wie Ferritin und Hämosiderin, zusammen [Haacke et al., 2005]. In histologischen Studien konnte bei MS Patienten eine erhöhte Eisenablagerung von 39,5%, gegenüber 24% im gesunden Gehirn, innerhalb der grauen Substanz nachgewiesen werden [Levine and Chakrabarty, 2004] [Craelius et al., 1982].

Die Quelle der Eisenablagerungen könnte Myelin- sowie Oligodendrozytendebriis [Fu et al., 1998], konzentriertes Eisen innerhalb von Makrophagen oder das Produkt

von Hämorrhagien aus beschädigten Gefäßen sein. Der Schädigungsmechanismus des Eisens gegenüber dem Gehirn wird mit oxidativem Stress und der Produktion von toxischen freien Radikalen erklärt [De Groot et al., 2001]. Die Höhe der Eisenablagerung könnte damit das Maß des Gewebeschadens reflektieren und wäre somit ein möglicher Biomarker für den klinischen Verlauf.

Bis heute ist unklar, zu welchem Zeitpunkt die nachweisbaren Eisenablagerungen innerhalb des Krankheitsverlaufes der Multiplen Sklerose auftreten. Da bei unseren Patienten keine der fünf Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen im Phasenbild sichtbar war, ist es möglich, dass es erst nach dem Zusammenbruch der Blut-Hirn Schranke zur Akkumulation von Eisen kommt. So könnten Blutprodukte, welche die nun durchlässige Schranke passieren, für die Phasenänderung verantwortlich sein. Diese These stützt die Aussage der Arbeit von Rauscher et al. [Rauscher et al., 2008], in der die zunehmende Abgrenzbarkeit von MS-Herden in der Phasensequenz über die Zeit beschrieben wird. Auch hier konnten vor dem Zusammenbruch der Blut-Hirn Schranke mit nachfolgendem Kontrastmittelaustritt keine Läsionen im Phasenbild gesehen werden.

Dass allerdings Läsionen nach KM-Aufnahme zunehmend im Phasenbild sichtbar werden [Rauscher et al., 2008] und dass einige chronische Läsionen im  $T_2$  Kontrast verschwinden [Haacke et al., 2009b], kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen bzw. bestätigt werden. Da es sich beim Großteil der untersuchten Läsionen um alte, „ausgebrannte“ Läsionen handelte, hätte man bei der Mehrzahl nicht nur eindrucksvolle Läsionen im Phasenbild, sondern auch viele zur  $T_2$ -Wichtung zusätzliche Läsionen sehen sollen. Dies konnte jedoch nicht aufgezeigt werden: Viele der alten „ausgebrannten“ Läsionen konnten sowohl im  $T_1$ - als auch im  $T_2$  Kontrast gut abgegrenzt werden und waren im Phasenkontrast gar nicht oder nur schwach sichtbar.

Wie schon in anderen Studien beschrieben [Hammond et al., 2008b], [Haacke et al., 2009b], konnten auch in dieser Arbeit sowohl ringförmige als auch homogen hypointense Läsionen im Phasenbild beobachtet werden. Diese Beobachtung ist von histologischen Studien gestützt, die Eisen [Adams, 1988] und einen Ring aus aktivierten Makrophagen [Lassmann et al., 2007] am Rande einiger MS-Herde nachwiesen. Die Makrophagen am Rande der Läsionen sind entweder durch die Phagozytose von Oligodendrozyten, welche Eisen enthalten [LeVine and Torres, 1992] oder durch die Extravasation von Blut aufgrund der gestörten Blut-Hirn Schranke [Craelius et al., 1982], eisenreich [LeVine, 1997].

Hammond et al. stellte die Vermutung auf, dass durch die unterschiedliche Läsionsmorphologie eine Unterscheidung zwischen chronischen und akuten Herden im Phasenkontrast möglich sei [Hammond et al., 2008b]. Akute Läsionen sind reich an



Makrophagen [Noseworthy et al., 2000] und würden somit homogen hypointens im Phasenbild erscheinen. Chronische Läsionen hingegen enthalten lediglich wenige Makrophagen am Rande des Herdes [Lassmann et al., 2007] [Prineas et al., 2001] und entsprächen somit ringförmigen Läsionen im Phasenkontrast.

In der vorliegenden Arbeit stellten sich chronische Läsionen allerdings in beiden Konfigurationen, sprich homogen hypointens wie auch ringförmig, dar. Die zuerst genannten sollten aufgrund der höheren Eisenbeladung eher für eine große Anzahl an Makrophagen, theoretisch also akute Läsionen, sprechen. Da Eisenablagerungen in MS-Plaques ihren Ursprung jedoch nicht nur aus Makrophagen nehmen, sondern auch kugelförmige Strukturen von Nicht-Hämoglobineisen in chronischen Läsionen gefunden wurden [Connor et al., 2001], ist die Beobachtung dieser Studie erklärbar. Folglich ist die Unterscheidung von akuten und chronischen Läsionen alleine durch die Läsionsmorphologie im Phasenkontrast bei den hier untersuchten Patienten nicht möglich. Trotzdem könnte die Ringkonfiguration einiger Läsionen für die Einschätzung der Krankheitsschwere von Bedeutung sein [Morgen et al., 2001]. Wie schon erwähnt, konnte jedoch auch diese These durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden, da die Läsionskonfiguration nicht mit dem EDSS bzw. der Krankheitsdauer korrelierte.

Im Magnitudenkontrast stellten sich die MS-Herde in der vorliegenden Arbeit sowohl hyperintens als auch hypointens dar. Es konnten dabei etwas mehr hypointense als hyperintense Läsionen gezählt werden (51 hypointense vs. 42 hyperintense). Wie die Herde im Magnitudenkontrast erscheinen, wird durch intrinsische ( $T_1$ , Protonendichte, Diffusion, etc.) und extrinsische (TR, flip angle, etc.) Einflüsse bestimmt [Hammond et al., 2008b]. So könnte beispielsweise eine  $T_2$  Verlängerung, hervorgerufen durch eine Demyelinisierung, eine Entzündung oder ein Ödem, eine eigentlich vorliegende  $T_2$  Verkürzung durch eisenreiche Makrophagen überlagern, sodass die Läsion in diesem Falle hyperintens anstatt hypointens erscheinen würde. Dass dieses Wissen jedoch von klinischer Relevanz ist, konnte in unserer Studie nicht aufgezeigt werden, da keine der beiden Subgruppen einen signifikanten Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer bzw. dem EDSS aufwies.

## 6.2 Quantitative Auswertung

Der quantitativen Auswertung lagen absolute Signalwerte verschiedener konventioneller Kontraste sowie der SWI zugrunde. Ziel war es, die SWI mit anderen Sequenzen zu vergleichen, um ein besseres Verständnis der Möglichkeiten und Eigenschaften

des klinisch noch nicht erprobten Kontrastes zu erhalten. Durch die Auswertung der SNR und CNR sollte eine objektive Aussage über die Qualität der verschiedenen Sequenzen ermöglicht werden. Ähnliche Daten wurden mit einer anderen Herangehensweise schon in Arbeiten von Haacke et al. [Haacke et al., 2009a] und Rauscher et al. [Rauscher et al., 2008] erhoben, der Vergleich mit mehreren konventionellen Kontrasten jedoch ist neu.

Ein großes Problem beim Vergleich absoluter Signalwerte von ROIs in der FLAIR Sequenz und dem Phasenkontrast war die unterschiedliche Läsionsgröße in den beiden Kontrasten. Wie schon erwähnt, nehmen MS Läsionen im FLAIR Kontrast meist eine größere Fläche ein als im Phasenkontrast. Da die verschiedenen ROIs im FLAIR Kontrast eingezeichnet und anschließend auf die anderen Kontraste übertragen wurden, war es im Phasenbild unumgänglich zusätzlich zum Defektareal auch immer einen Teil an unauffälligem Gewebe zu erfassen. Eine ähnliche Problematik bestand bei den im Phasenkontrast ringförmigen Läsionen. Diese haben zwar eine mit der entsprechenden FLAIR Läsion vergleichbare Größe, sind jedoch äußerst inhomogen und heben sich nur im Randbereich von gesundem Gewebe ab.

Vergleicht man verschiedene ROIs innerhalb des Phasenkontrasts, fallen Unterschiede bezüglich der absoluten Werte aufgrund der oben genannten Problematiken zu klein aus.

Dies könnte ein Grund für den statistisch nicht signifikanten Unterschied der ROIs zwischen Herden im Phasenbild, die in der  $T_1$  Wichtung Kontrastmittel aufnahmen und solchen, die abgrenzbar erschienen, darstellen. Um bessere Ergebnisse zu erhalten, wäre es theoretisch vorteilhafter gewesen, die ROIs direkt im Phasenkontrast einzuzeichnen. Somit hätte man den Messfehler des zu groß erfassten Areales im Phasenkontrast beseitigt. Dieses Vorgehen war jedoch aufgrund der geringen Größe vieler Phasenläsionen technisch nicht durchführbar. Es handelte sich hierbei um Läsionsdurchmesser von wenigen Millimetern. Ferner hätte man bei dieser Herangehensweise nur Teilbereiche der FLAIR-Läsionen erfasst und demnach wenig repräsentative Werte erhalten. Des Weiteren hätte auch hier die Inhomogenität der ringförmigen Phasenläsionen eine eindeutige Zuordnung der ROIs verhindert. Bei einer ringförmigen Läsion ist nur ein dünner Saum in der Peripherie des Herdes hypointens, wohingegen sich das Zentrum isointens zur gesunden weißen Substanz des Gehirns darstellt. Somit ist der quantitative Wert dieses Areals nicht aussagekräftig.

Trotz der Messungenauigkeiten waren die Phasenwerte im Bereich der FLAIR Läsionen signifikant ( $P = 0,01$ ) geringer als in Arealen gesunder weißer Substanz. In der Annahme, dass die Phasenwerte in direktem Zusammenhang mit dem Eisengehalt stehen [Haacke et al., 2005], muss es im Bereich der MS Läsionen, auch bei visuell unauffälligem

Phasenbild, zu einer Eisenablagerung gekommen sein, welche die niedrigen Phasenwerte erklären könnte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Arbeit von Rauscher et al., der herausfand, dass Phasenwerte innerhalb von MS Läsionen mit der Zeit abnehmen [Rauscher et al., 2008]. Wie auch in der vorliegenden Arbeit unterschieden sich dort die Phasenwerte von KM-aufnehmenden Läsionen nicht von denen gesunder weißer Substanz. Inwiefern diese Beobachtung jedoch praktisch relevant ist bleibt abzuwarten. Theoretisch wäre eine Altersbestimmung des jeweiligen MS Herdes über eine Messung des Phasenwertes denkbar. Da die Differenzen der Phasenwerte zwischen gesundem Gewebe und Läsionsarealen jedoch marginal sind und größeren Schwankungen unterliegen, erscheint dies allerdings nur schwer möglich. So waren ROI-Messungen an der Workstation des praktisch tätigen Radiologen nicht aussagekräftig (s. Abb. 6.1). Eine Differenzierung in akute bzw. chronische Läsionen durch Messungen der Phasenwerte ist anhand der vorliegenden Ergebnisse also nicht durchführbar. Daher scheint die SWI-Bildgebung eine KM-Einsparung bei MS-Patienten nicht ermöglichen zu können.

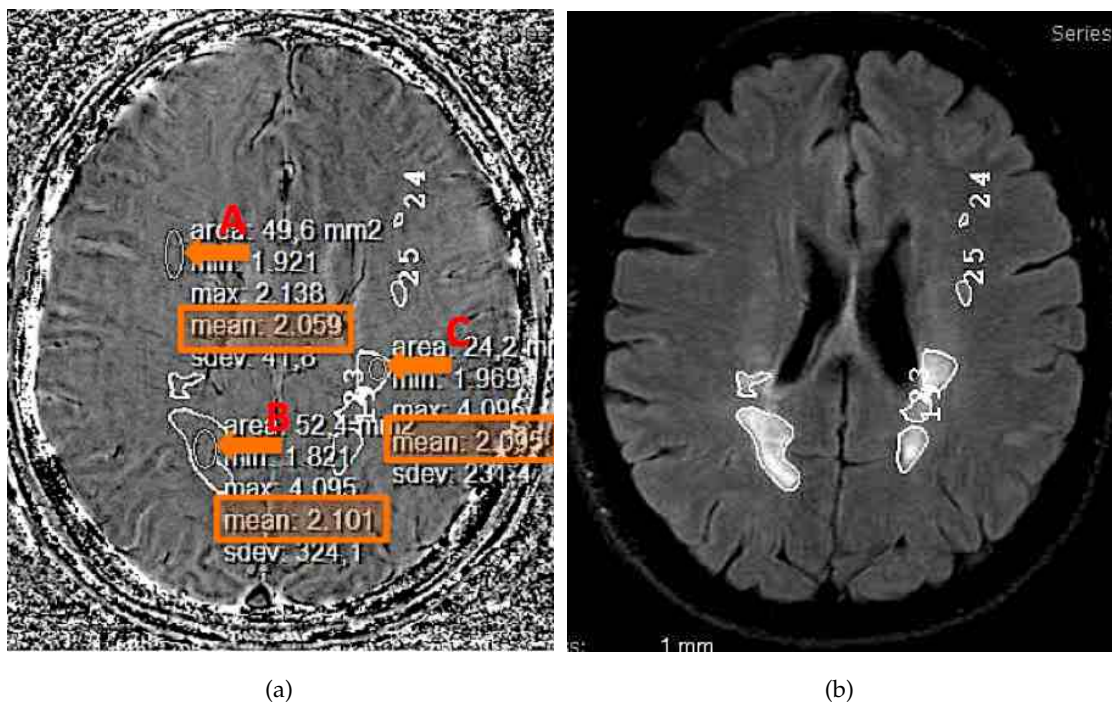


Abbildung 6.1: Die an der Workstation gemessenen Phasenwerte (a) unterliegen Schwankungen. So liegt der gemessene Wert innerhalb gesunder weißer Substanz ( $A = 2,059$ ) niedriger als der im Läsionsareal ( $B = 2,101$ ;  $C = 2,095$ ). ((b) entspricht der korrespondierenden Schicht im FLAIR Kontrast.)

### 6.2.1 Korrelation

Die ROI Signalwerte der FLAIR Sequenz korrelieren in hohem Maße mit der  $T_2$  und  $T_1$  Sequenz (Korrelationskoeffizient = 0,60/-0,66;  $P < 0,01$ ).

Die gering negative Korrelation zwischen Phasenkontrast und  $T_2$  Wichtung, welche Haacke et al. aufzeigen konnten [Haacke et al., 2009a], war in dieser Arbeit nicht nachweisbar. Dies könnte am unterschiedlichen Studienaufbau liegen: Während Haacke et al. die ROIs in die Phasenbilder einzeichnete und mit der entsprechenden Region im FLAIR Kontrast verglich, wurde in der vorliegenden Arbeit die Vorgehensweise umgekehrt. Aufgrund der geringen Läsionsanzahl und der divergenten Läsionsmorphologie im Phasenkontrast war eine Korrelation zum FLAIR Kontrast jedoch auch nicht zu erwarten. Allerdings konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen dem  $T_1$ - und dem Phasenkontrast konstatiert werden (Korrelationskoeffizient = 0,25;  $P = 0,02$ ). „Black holes“ im  $T_1$ -Kontrast stellen vorwiegend chronische Läsionen bzw. irreversibel geschädigtes Nervengewebe dar [Schmidt and Hoffmann, 2006]. Der Zusammenhang zwischen  $T_1$ - und Phasenkontrast ist demnach ein weiterer Hinweis dafür, dass es erst nach einer längeren Zeitspanne zu einem Phasen-Signalverlust im Bereich von MS-Läsionen kommt.

Zwischen den KM aufnehmenden ROIs im Phasenbild und der FLAIR konnte eine stark positive Korrelation nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient = 0,90;  $P = 0,07$ ). Das Ergebnis ist aufgrund der kleinen Anzahl an untersuchten Herden statistisch jedoch nicht genügend signifikant.

Auch zwischen Magnituden- und FLAIR-Kontrast besteht eine positive Korrelation (Korrelationskoeffizient = 0,30;  $P < 0,01$ ). Da sich Läsionen im Magnitudenkontrast aber sowohl hypo- als auch hyperintens darstellten, fällt dieser nicht so groß aus wie etwa zwischen FLAIR/ $T_2$ .

Der ADC- und FA-Kontrast korreliert in hohem Maße negativ (Korrelationskoeffizient = -0,67;  $P < 0,01$ ). Beide Kontraste korrelieren mit dem  $T_1$  ( $T_1$ /ADC: Korrelationskoeffizient = -0,69;  $P < 0,01$ ;  $T_1$ /FA: Korrelationskoeffizient = 0,34;  $P < 0,01$ ), nicht jedoch dem  $T_2$  oder FLAIR-Kontrast. Folglich liegt im Bereich chronischer Läsionen eine erhöhte Diffusibilität und Isotropie vor.

### 6.2.2 SNR und CNR

Sowohl das Signal-zu-Rausch (SNR) Verhältnis wie auch das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (CNR) sind Parameter, um die Abgrenzbarkeit von Strukturen und die Qualität der Bildgebung zu quantifizieren.

Beide Parameter schwanken im Phasenkontrast um den Nullwert (Mittelwert CNR:  $-0,652 \pm 4,562$ ; SNR:  $-1,303 \pm 7,169$ ). Problematisch ist der direkte Vergleich mit den Werten im FLAIR Kontrast, da die Messungen anhand der Läsionsgröße in der FLAIR Sequenz durchgeführt wurden und diese nicht mit derjenigen im Phasenkontrast übereinstimmen.

Trotzdem sind die gegen Null tendierenden Werte im Phasenbild nicht alleine durch diesen Messfehler erklärbar und werden durch eine Studie von Mainero et al. bestätigt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass der Kontrast im Phasenbild deutlich niedriger ist als im  $T_2$  Kontrast [Mainero et al., 2009].

Der praktische Umgang mit dem Phasenkontrast gestaltet sich umständlich. Die richtige Wahl des Kontrastbereiches, in dem Läsionen optimal identifiziert werden können, fällt schwer. Wird er zu niedrig gewählt, besteht latent die Gefahr, dass Herde in der Phaseninformation schlichtweg übersehen werden. Bei der Wahl eines sehr hohen, aber zwingend notwendigen Kontrastes, treten Artefakte, z.B. durch hohe Suszeptibilitätsunterschiede am Rande des Hirns sowie durch unvollständig korrigierte Phasensprünge, deutlicher hervor.

Auch im Magnitudenkontrast sind sowohl SNR wie auch CNR Werte deutlich niedriger als im FLAIR Kontrast ( $P < 0,001$ ). Während SNR höhere Werte annimmt als im Phasenbild, ist der Kontrast im Phasenbild geringfügig besser.

Die alleinige Differenzierung einer akuten von einer chronischen Läsion durch den Phasenkontrast erscheint, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie, sowohl unter Berücksichtigung der Läsionsmorphologie wie auch durch Messung des Phasenwertes, nicht möglich.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl aufgrund der niedrigen SNR und CNR Werte wie auch aufgrund der wenigen und schlecht sichtbaren MS-Herde im Phasen- und Magnitudenkontrast, die SWI Bildgebung nicht an die diagnostische Qualität der konventionellen Sequenzen herankommt.

### 6.3 Venenbezug

Histopathologische Studien haben gezeigt, dass die Topographie und Morphologie von Multiple Sklerose Herden ihren Ursprung in der perivenösen Inflammation nehmen [Adams et al., 1987]. So kann auch die typische periventrikuläre Verteilung der MS Läsionen durch ihre perivenöse Lokalisation erklärt werden [Fog, 1965] [Ludwin, 2000].

Auch mittels Magnetresonanztomographie konnte die enge räumliche Beziehung zwischen Venen und MS Läsionen in verschiedenen Studien beobachtet werden. Tan et al. konnte beispielsweise bei 94 von 95 MS-Herden einen Venenbezug nachweisen [Tan et al., 2000].

Mit Hilfe der SWI können kleinste venöse Gefäße mit einem Durchmesser von wenigen  $100\mu\text{m}$  sichtbar gemacht werden [Reichenbach et al., 1997]. Somit eignet sich die SWI Bildgebung bestens, um den Venenbezug von MS Läsionen zu untersuchen.

Von 218 untersuchten MS-Herden wiesen 160 (64%) eine räumliche Beziehung zu einer Vene auf. Bei Läsionen größer als  $5\text{ mm}^2$  lag der Anteil sogar bei 91%.

Um herausfinden zu können, inwiefern der Venenbezug spezifisch für die MS ist, wurde eine Vergleichsgruppe mit unspezifischen Gliosen im radiologischen Befundungstext mittels SWI untersucht. Unspezifische gliöse Veränderungen sind häufig eine Alterserscheinung des Gehirns (Alter der Vergleichspopulation lag über 60 Jahren) und haben meist keinen krankhaften Wert. Wie MS Läsionen stellen sich auch unspezifische Gliosen im FLAIR Kontrast hyperintens dar und sind meist periventrikulär, vor allem im Bereich der Vorderhörner, lokalisiert. Aufgrund der Lokalisation wies auch ein Großteil der unspezifischen Gliosen einen Venenbezug auf. Hier waren es 132 von insgesamt 172 untersuchten Läsionen (63%) und bei Gliosen größer  $5\text{ mm}^2$  sogar 87%.

Vergleicht man nun den quantitativen Venenbezug von MS-Herden und unspezifischen Gliosen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ist der Venenbezug kein Alleinstellungskriterium für MS Plaques.

Beurteilt man den Venenbezug jedoch auch qualitativ, fallen schnell Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen auf. Während sich MS Läsionen am Venenverlauf orientieren, zentral von solchen durchzogen werden und Läsions assoziierte Venen teils ektatisch zur Darstellung kommen, scheinen unspezifische Gliosen nur peripher und aufgrund ihrer typischen Lokalisation von Venen durchzogen zu sein. Da selbst kleinste Venen mittels SWI Bildgebung darstellbar sind, wird eine größere Gliose mit hoher Wahrscheinlichkeit rein zufällig von einer Vene durchzogen.

Basierend auf der oben genannten Ausführung, die aufzeigt, dass es sehr wohl Unterschiede im Venenbezug zwischen beiden Gruppen zu geben scheint, wurden beide Studienpopulationen ein zweites Mal aus einem anderen Blickwinkel untersucht. Dabei wurde gezählt, wieviele der zu untersuchenden Defektareale einen für die Multiple Sklerose typischen Venenbezug aufwiesen. Um als MS typisch gewertet zu werden, mussten die Läsionen die in Kapitel 5 genannten Kriterien erfüllen. Diese entstanden in Anlehnung an die durch Tan et al. beschriebenen Eigenschaften des Venenbezugs von MS Läsionen: Sie werden zentral von einer Vene durchzogen und orientieren sich

an ihrem Verlauf [Tan et al., 2000] [Barnett and Sutton, 2006]. Insgesamt 67 der 218 MS Läsionen (31%) erfüllten diese Kriterien und keine der 172 untersuchten unspezifischen Gliosen. Diese Ergebnisse stützen die These von Hammond et al., dass sich die Erkrankung entlang der Gefäße entwickelt.

Wertet man diese Daten durch einen diagnostischen Test aus, weist dieser eine Spezifität sowie einen positiv prädiktiven Wert von 100%, bei einer Sensitivität von 31% und einem negativ prädiktiven Wert von 53%, auf.

Die MRT Untersuchung hat bei der Anwendung konventioneller Sequenzen eine sehr hohe Sensitivität [Calabrese et al., 2008], jedoch nur eine geringe Spezifität [Mittal et al., 2009]. Um diese zu erhöhen, wäre möglicherweise die Untersuchung mittels SWI von großem Vorteil.

Um jedoch eine endgültige Aussage darüber treffen zu können, ob der Venenbezug charakteristisch und spezifisch für die Multiple Sklerose ist, müssten noch andere Krankheiten mittels SWI untersucht werden.

---

## Schlussfolgerung

Die SWI ist eine hochauflösende 3D-Gradientenecho Methode der MR-Bildgebung, die in der Lage ist, kleinste magnetfeldverändernde Effekte sowie das venöse Gefäßsystem im Submillimeterbereich darzustellen.

In der Klinik findet sie ihre Anwendung in der Detektion von Gefäßmissbildungen, Blutungen und Ablagerung von Blutprodukten sowie bei der Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen. Weiterhin wird sie zur Auffindung und Artbeschreibung von Tumoren, gefährdetem Gewebe in Folge eines Schlaganfalls, bei vaskulärer Demenz und nach Traumen eingesetzt.

In der Diagnostik der Multiplen Sklerose könnte der Einsatz der SWI-Bildgebung vielversprechend sein. In der vorliegenden Arbeit ist sie jedoch hinsichtlich der Sensitivität in der Detektion von MS-Plaques klinisch erprobten konventionellen Kontrasten, wie zum Beispiel der FLAIR Sequenz, unterlegen.

Mittels SWI Phase oder Magnitude war es nicht möglich, quantitativ auch nur annähernd so viele MS Läsionen zu entdecken, wie im FLAIR Kontrast. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit denen anderer Untersuchungen und sollte durch eine größer angelegte Studie mit einem möglichst unselektiven Spektrum an MS-Patienten überprüft werden. Des Weiteren waren auch die Qualitätsparameter Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) und Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (CNR) sowohl im Phasenbild wie auch im Magnitudenbild im Vergleich zur FLAIR oder  $T_1$ -Wichtung deutlich geringer.

Eine Einsparung in der Anwendung von MR-Kontrastmitteln mit prinzipiell schädigender Wirkung scheint durch die Anwendung der SWI nicht möglich zu sein. Anhand von morphologischen Unterschieden oder des quantitativen Phasenwertes war es nicht möglich, akute von chronischen MS-Läsionen zu unterscheiden. Da die Anzahl an untersuchten akuten Läsionen jedoch sehr gering war, müsste dieses Ergebnis durch zukünftige Studien überprüft werden.

Auch die Analyse der verschiedenen Läsionsmorphologien im Phasen- und Magnitudenbild erbrachte keinen klinisch relevanten Informationsgewinn. Läsionszahl und Morphologie im Phasen- bzw. Magnitudenkontrast konnten nicht mit der Krankheitsdauer oder Schwere in Zusammenhang gebracht werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Venenbezuges der MS Läsionen hingegen sind



viel versprechend. Zwar konnte kein Unterschied im quantitativen Vergleich des Venenbezuges zwischen MS Läsionen und unspezifischen Gliosen gefunden werden, im qualitativen Vergleich hingegen bestand ein solcher. Basierend auf dieser Beobachtung und deren Auswertung durch einen diagnostischen Test, konnte eine Spezifität und ein positiv prädiktiver Wert von 100% ermittelt werden. Es könnte also möglich sein, mit Aussagen zum venösen Bezug ein hoch spezifisches Merkmal für die Beschreibung der Multiplen Sklerose gefunden zu haben. Diesbezüglich ist die Aussagekraft der Studie allerdings limitiert. Um eine endgültige Stellungnahme zur Spezifität des venösen Bezugs von MS-Läsionen treffen zu können, müsste dieser noch mit anderen Erkrankungen verglichen werden.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die SWI in der Diagnostik der Multiplen Sklerose zwar eine sinnvolle Ergänzung der konventionellen Kontraste ist, diese aber zumindest beim derzeitigen Stand der Technik nicht zu ersetzen vermag.

---

## Literaturverzeichnis

- [Abdul-Rahman et al., 2007] Abdul-Rahman, H. S., Gdeisat, M. A., Burton, D. R., Lalor, M. J., Lilley, F., and Moore, C. J. (2007). Fast and robust three-dimensional best path phase unwrapping algorithm. *Applied optics*, 46(26):6623–35.
- [Adams, 1988] Adams, C. W. (1988). Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(2):260–5.
- [Adams et al., 1987] Adams, C. W., Abdulla, Y. H., Torres, E. M., and Poston, R. N. (1987). Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 13(2):141–52.
- [Bakshi et al., 2000] Bakshi, R., Shaikh, Z. A., and Janardhan, V. (2000). Mri t2 shortening ('black t2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport*, 11(1):15–21.
- [Banwell et al., 2007] Banwell, B., Krupp, L., Kennedy, J., Tellier, R., Tenembaum, S., Ness, J., Belman, A., Boiko, A., Bykova, O., Waubant, E., Mah, J. K., Stoian, C., Kremenchutzky, M., Bardini, M. R., Ruggieri, M., Rensel, M., Hahn, J., Weinstock-Guttman, B., Yeh, E. A., Farrell, K., Freedman, M., Iivanainen, M., Sevon, M., Bhan, V., Dilege, M.-E., Stephens, D., and Bar-Or, A. (2007). Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet neurology*, 6(9):773–81.
- [Baranzini et al., 2010] Baranzini, S. E., Mudge, J., van Velkinburgh, J. C., Khankhanian, P., Khrebtukova, I., Miller, N. A., Zhang, L., Farmer, A. D., Bell, C. J., Kim, R. W., May, G. D., Woodward, J. E., Caillier, S. J., McElroy, J. P., Gomez, R., Pando, M. J., Clendenen, L. E., Ganusova, E. E., Schilkey, F. D., Ramaraj, T., Khan, O. A., Huntley, J. J., Luo, S., Kwok, P.-Y., Wu, T. D., Schroth, G. P., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L., and Kingsmore, S. F. (2010). Genome, epigenome and rna sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*, 464(7293):1351–6.
- [Barnett and Sutton, 2006] Barnett, M. H. and Sutton, I. (2006). The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift. *Current opinion in neurology*, 19(3):242–7.

- [Calabrese et al., 2008] Calabrese, M., Filippi, M., Rovaris, M., Mattisi, I., Bernardi, V., Atzori, M., Favaretto, A., Barachino, L., Rinaldi, L., Romualdi, C., Perini, P., and Gallo, P. (2008). Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis. a longitudinal mri study. *Neuroimage*, 42(4):1324–8.
- [Compston and Coles, 2008] Compston, A. and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502–17.
- [Connor et al., 2001] Connor, J. R., Menzies, S. L., Burdo, J. R., and Boyer, P. J. (2001). Iron and iron management proteins in neurobiology. *Pediatr Neurol*, 25(2):118–29.
- [Craelius et al., 1982] Craelius, W., Migdal, M. W., Luessenhop, C. P., Sugar, A., and Mihalakis, I. (1982). Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med*, 106(8):397–9.
- [De Groot et al., 2001] De Groot, C. J., Bergers, E., Kamphorst, W., Ravid, R., Polman, C. H., Barkhof, F., and van der Valk, P. (2001). Post-mortem mri-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and reactive lesions. *Brain*, 124(Pt 8):1635–45.
- [Deistung et al., 2008] Deistung, A., Rauscher, A., Sedlacik, J., Stadler, J., Witoszynskyj, S., and Reichenbach, J. R. (2008). Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: theoretical considerations and experimental results. *Magn Reson Med*, 60(5):1155–68.
- [Essig et al., 2001] Essig, M., Reichenbach, J. R., Schad, L., Debus, J., and Kaiser, W. A. (2001). High resolution mr-venography of cerebral arteriovenous malformations. *Radiologe*, 41(3):288–95.
- [Fine and Perazella, 2010] Fine, D. M. and Perazella, M. A. (2010). Nephrogenic systemic fibrosis: What the hospitalist needs to know. *J Hosp Med*, 5(1):46–50.
- [Fog, 1965] Fog, T. (1965). The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl*, pages 1–161.
- [Freeman, 1999] Freeman, R. (1999). *Spin Choreography - Basic Steps in High Resolution NMR*. Oxford University Press.
- [Fu et al., 1998] Fu, L., Matthews, P. M., De Stefano, N., Worsley, K. J., Narayanan, S., Francis, G. S., Antel, J. P., Wolfson, C., and Arnold, D. L. (1998). Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*, pages 103–13.

- [Haacke, 1999] Haacke, E. M. (1999). *Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Inc.
- [Haacke et al., 2005] Haacke, E. M., Cheng, N. Y. C., House, M. J., Liu, Q., Neelavalli, J., Ogg, R. J., Khan, A., Ayaz, M., Kirsch, W., and Obenaus, A. (2005). Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 23(1):1–25.
- [Haacke et al., 2009a] Haacke, E. M., Makki, M., Ge, Y., Maheshwari, M., Sehgal, V., Hu, J., Selvan, M., Wu, Z., Latif, Z., Xuan, Y., Khan, O., Garbern, J., and Grossman, R. I. (2009a). Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 29(3):537–44.
- [Haacke et al., 2009b] Haacke, E. M., Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., and Cheng, Y.-C. N. (2009b). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(1):19–30.
- [Haacke et al., 2004] Haacke, E. M., Xu, Y., Cheng, Y.-C. N., and Reichenbach, J. R. (2004). Susceptibility weighted imaging (swi). *Magn Reson Med*, 52(3):612–8.
- [Hallgren and Sourander, 1958] Hallgren, B. and Sourander, P. (1958). The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem*, 3(1):41–51.
- [Hammond et al., 2008a] Hammond, K. E., Lupo, J. M., Xu, D., Metcalf, M., Kelley, D. A. C., Pelletier, D., Chang, S. M., Mukherjee, P., Vigneron, D. B., and Nelson, S. J. (2008a). Development of a robust method for generating 7.0 t multichannel phase images of the brain with application to normal volunteers and patients with neurological diseases. *NeuroImage*, 39(4):1682–92.
- [Hammond et al., 2008b] Hammond, K. E., Metcalf, M., Carvajal, L., Okuda, D. T., Srinivasan, R., Vigneron, D., Nelson, S. J., and Pelletier, D. (2008b). Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol*, 64(6):707–13.
- [Handunnetthi et al., 2010] Handunnetthi, L., Handel, A. E., and Ramagopalan, S. V. (2010). Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(9):1379–81.
- [Harder et al., 2008] Harder, S. L., Hopp, K. M., Ward, H., Neglio, H., Gitlin, J., and Kido, D. (2008). Mineralization of the deep gray matter with age: a retrospective review with susceptibility-weighted mr imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1):176–83.

- [He and Yablonskiy, 2009] He, X. and Yablonskiy, D. A. (2009). Biophysical mechanisms of phase contrast in gradient echo mri. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(32):13558–63.
- [Hein and Hopfenmüller, 2000] Hein, T. and Hopfenmüller, W. (2000). Projection of the number of multiple sclerosis patients in germany. *Der Nervenarzt*, 71(4):288–94.
- [Hoogenraad et al., 1998] Hoogenraad, F. G., Reichenbach, J. R., Haacke, E. M., Lai, S., Kuppusamy, K., and Sprenger, M. (1998). In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional mri at 0.95 tesla by measuring changes in susceptibility and velocity. *Magn Reson Med*, 39(1):97–107.
- [Jellinger, 1999] Jellinger, K. A. (1999). The role of iron in neurodegeneration: prospects for pharmacotherapy of parkinson’s disease. *Drugs Aging*, 14(2):115–40.
- [Jenkinson, 2003] Jenkinson, M. (2003). Fast, automated, n-dimensional phase-unwrapping algorithm. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 49(1):193–7.
- [Karl F. Masuhr, 2007] Karl F. Masuhr, M. N. (2007). *Neurologie*. Thieme.
- [Kouri et al., 2011] Kouri, I., Papakonstantinou, S., Bempes, V., Vasiliadis, H. S., Kyritsis, A. P., and Pelidou, S.-H. (2011). Hla associations with multiple sclerosis in greece. *Journal of the neurological sciences*.
- [Kuzma and Goodman, 2000] Kuzma, B. B. and Goodman, J. M. (2000). Improved identification of axonal shear injuries with gradient echo mr technique. *Surg Neurol*, 53(4):400–2.
- [Lassmann et al., 2007] Lassmann, H., Brück, W., and Lucchinetti, C. F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*, 17(2):210–8.
- [Lee et al., 1999] Lee, B. C., Vo, K. D., Kido, D. K., Mukherjee, P., Reichenbach, J., Lin, W., Yoon, M. S., and Haacke, M. (1999). Mr high-resolution blood oxygenation level-dependent venography of occult (low-flow) vascular lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(7):1239–42.
- [LeVine, 1997] LeVine, S. M. (1997). Iron deposits in multiple sclerosis and alzheimer’s disease brains. *Brain Res*, 760(1-2):298–303.
- [Levine and Chakrabarty, 2004] Levine, S. M. and Chakrabarty, A. (2004). The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, pages 252–66.

- [LeVine and Torres, 1992] LeVine, S. M. and Torres, M. V. (1992). Morphological features of degenerating oligodendrocytes in twitcher mice. *Brain Res*, 587(2):348–52.
- [Link and Huang, 2006] Link, H. and Huang, Y.-M. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology*, 180(1-2):17–28.
- [Ludwin, 2000] Ludwin, S. K. (2000). Understanding multiple sclerosis: lessons from pathology. *Ann Neurol*, 47(6):691–3.
- [Lurie et al., 2001] Lurie, D., Foster, M., Hutchinson, J., Redpath, T., Semple, S., and Seton, H. (2001). Physical basis of magnetic resonance imaging. *University of Aberdeen - Script der MRI Summer School*.
- [Mainero et al., 2009] Mainero, C., Benner, T., Radding, A., van der Kouwe, A., Jensen, R., Rosen, B. R., and Kinkel, R. P. (2009). In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field mri. *Neurology*, 73(12):941–8.
- [McDonald et al., 2001] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., and Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1):121–7.
- [Mittal et al., 2009] Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., and Haacke, E. M. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2):232–52.
- [Morgen et al., 2001] Morgen, K., Jeffries, N. O., Stone, R., Martin, R., Richert, N. D., Frank, J. A., and McFarland, H. F. (2001). Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler*, 7(3):167–71.
- [Noll et al., 1991] Noll, D. C., Nishimura, D. G., and Macovski, A. (1991). Homodyne detection in magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 10(2):154–63.
- [Noseworthy et al., 2000] Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., and Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343(13):938–52.
- [Paterakis et al., 2000] Paterakis, K., Karantanas, A. H., Komnos, A., and Volikas, Z. (2000). Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of mri in the acute phase. *J Trauma*, 49(6):1071–5.

- [Pauling and Coryell, 1936] Pauling, L. and Coryell, C. D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22(4):210–6.
- [Penfield and Reilly, 2007] Penfield, J. G. and Reilly, R. F. (2007). What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3(12):654–68.
- [Plyavin, 1984] Plyavin, Y. A.; Blum, E. Y. (1984). Magnetic parameters of blood cells and high gradient paramagnetic and diamagnetic phoresis. *Magnetohydrodynamics* 19, pages 349 – 359.
- [Polman et al., 2005] Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., and Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "mcdonald criteria". *Ann Neurol*, 58(6):840–6.
- [Prineas et al., 2001] Prineas, J. W., Kwon, E. E., Cho, E. S., Sharer, L. R., Barnett, M. H., Oleszak, E. L., Hoffman, B., and Morgan, B. P. (2001). Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(5):646–57.
- [Qian and Shen, 2001] Qian, Z. M. and Shen, X. (2001). Brain iron transport and neurodegeneration. *Trends Mol Med*, 7(3):103–8.
- [Qian and Wang, 1998] Qian, Z. M. and Wang, Q. (1998). Expression of iron transport proteins and excessive iron accumulation in the brain in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 27(3):257–67.
- [Rauscher et al., 2008] Rauscher, A., Laule, C., Vavasour, I., Kolind, S., Vertinsky, T. ., Li, D., raboulsee, A. T., Ma"dlar, B., and MacKay, A. (2008). Susceptibility weighted (phase) imaging in multiple sclerosis. *OASIS - Online Abstract Submission and Invitation System*.
- [Rauscher et al., 2006] Rauscher, A., Sedlacik, J., Deistung, A., Mentzel, H.-J., and Reichenbach, J. R. (2006). Susceptibility weighted imaging: data acquisition, image reconstruction and clinical applications. *Z Med Phys*, 16(4):240–50.
- [Reichenbach, 2002] Reichenbach (2002). Entwicklung und erprobung einer neuen magnetresonanztomographischen methode. *Friedrich Schiller Universität Jena, Habilitation*.

- [Reichenbach and Haacke, 2001] Reichenbach, J. and Haacke, E. (2001). High-resolution bold venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed*, 14(7-8):453–467.
- [Reichenbach and Haacke, 2011] Reichenbach, J. and Haacke, E. (2011). *Susceptibility Weighted Imaging in MRI: Basic Concepts and Clinical Applications*. John Wiley & Sons, Inc.
- [Reichenbach et al., Dec] Reichenbach, J. R., Barth, M., Haacke, E. M., Klarhöfer, M., Kaiser, W. A., and Moser, E. (2000 Nov-Dec). High-resolution mr venography at 3.0 tesla. *J Comput Assist Tomogr*, 24(6):949–57.
- [Reichenbach et al., 1998] Reichenbach, J. R., Essig, M., Haacke, E. M., Lee, B. C., Przetak, C., Kaiser, W. A., and Schad, L. R. (1998). High-resolution venography of the brain using magnetic resonance imaging. *MAGMA*, 6(1):62–9.
- [Reichenbach et al., 1997] Reichenbach, J. R., Venkatesan, R., Schillinger, D. J., Kido, D. K., and Haacke, E. M. (1997). Small vessels in the human brain: Mr venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 204(1):272–7.
- [Reiser and Semmler, 1992] Reiser and Semmler (1992). *Magnetresonanztomographie. Kapitel 2 - Grundlagen der MRT und MRS*. Springer Verlag.
- [Ros, 2006] Ros, C. (2006). *Rekonstruktion von MR Magnituden- und Phasenbildern aus Multikanalspulen unter Berücksichtigung der Spulensensitivitäten*. Friedrich Schiller Universität.
- [Schenck, 1996] Schenck, J. F. (1996). The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: Mri magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys*, 23(6):815–50.
- [Schenck, 2000] Schenck, J. F. (2000). Safety of strong, static magnetic fields. *J Magn Reson Imaging*, 12(1):2–19.
- [Schmidt and Hoffmann, 2006] Schmidt, R. M. and Hoffmann, F. A. (2006). *Multiple Sklerose*. Elsevier.
- [Sehgal et al., 2005] Sehgal, V., Delproposto, Z., Haacke, E. M., Tong, K. A., Wycliffe, N., Kido, D. K., Xu, Y., Neelavalli, J., Haddar, D., and Reichenbach, J. R. (2005). Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 22(4):439–50.



- [Silvennoinen et al., 2003] Silvennoinen, M. J., Clingman, C. S., Golay, X., Kauppinen, R. A., and van Zijl, P. C. M. (2003). Comparison of the dependence of blood  $r_2$  and  $r_2^*$  on oxygen saturation at 1.5 and 4.7 tesla. *Magn Reson Med*, 49(1):47–60.
- [Spees et al., 2001] Spees, W. M., Yablonskiy, D. A., Oswood, M. C., and Ackerman, J. J. (2001). Water proton mr properties of human blood at 1.5 tesla: magnetic susceptibility,  $t(1)$ ,  $t(2)$ ,  $t^*(2)$ , and non-lorentzian signal behavior. *Magn Reson Med*, 45(4):533–42.
- [Springer, 1994] Springer, C. (1994). Nmr in physiology and biomedicine, chapter physicochemical principles in uencing magnetopharmaceuticals. *Academic Press*.
- [Tan et al., 2000] Tan, I. L., van Schijndel, R. A., Pouwels, P. J., van Walderveen, M. A., Reichenbach, J. R., Manoliu, R. A., and Barkhof, F. (2000). Mr venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(6):1039–42.
- [Thomas et al., 2008] Thomas, B., Somasundaram, S., Thamburaj, K., Kesavadas, C., Gupta, A. K., Bodhey, N. K., and Kapilamoorthy, T. R. (2008). Clinical applications of susceptibility weighted mr imaging of the brain - a pictorial review. *Neuroradiology*, 50(2):105–16.
- [Tong et al., 2004] Tong, K. A., Ashwal, S., Holshouser, B. A., Nickerson, J. P., Wall, C. J., Shutter, L. A., Osterdock, R. J., Haacke, E. M., and Kido, D. (2004). Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol*, 56(1):36–50.
- [Tong et al., 2003] Tong, K. A., Ashwal, S., Holshouser, B. A., Shutter, L. A., Herigault, G., Haacke, E. M., and Kido, D. K. (2003). Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology*, 227(2):332–9.
- [Tong et al., 2008] Tong, K. A., Ashwal, S., Obenaus, A., Nickerson, J. P., Kido, D., and Haacke, E. M. (2008). Susceptibility-weighted mr imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1):9–17.
- [Weishaupt D, 2001] Weishaupt D, Koechli VD, M. B. (2001). *Wie funktioniert MRI? Eine Einfuehrung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung*. Springer Verlag.
- [Weiss, 1997] Weiss, C. (1997). *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag.
- [Weisskopf, 1992] Weisskopf, R. M.; Kiihne, S. (1992). Mri susceptometry: Image-based measurements of absolute susceptibility of mr contrast agents and human blood. *Magnetic Resonance in Medicine* 24, pages 375–383.

- [Witoszynskyj et al., 2009] Witoszynskyj, S., Rauscher, A., Reichenbach, J. R., and Barth, M. (2009). Phase unwrapping of mr images using phi un – a fast and robust region growing algorithm. *Medical image analysis*, 13(2):257–68.
- [Yao et al., 2010] Yao, B., Bagnato, F., Matsuura, E., Merkle<sup>1</sup>, H., van Gelderen, P., McFarland, H., and H., D. J. (2010). Towards an in-vivo and post-mortem characterization of chronic multiple sclerosis lesions using susceptibility related mechanisms of contrast at ultra-high field mri with  $r_2^*$  and phase images. *Proc Intl Soc Magn Reson Med* 18, page 5124.
- [Zamboni et al., 2009a] Zamboni, P., Galeotti, R., Menegatti, E., Malagoni, A. M., Tacconi, G., Dall’Ara, S., Bartolomei, I., and Salvi, F. (2009a). Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(4):392–9.
- [Zamboni et al., 2007] Zamboni, P., Menegatti, E., Bartolomei, I., Galeotti, R., Malagoni, A. M., Tacconi, G., and Salvi, F. (2007). Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res*, 4(4):252–8.
- [Zamboni et al., 2009b] Zamboni, P., Menegatti, E., Galeotti, R., Malagoni, A. M., Tacconi, G., Dall’Ara, S., Bartolomei, I., and Salvi, F. (2009b). The value of cerebral doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 282(1-2):21–7.
- [Zivadinov and Sepcia, 2006] Zivadinov, R. and Sepcia, J. (2006). Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Lijec Vjesn*, 128(9-10):295 – 308.

---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Dominik Harzheim

Familienstand: verheiratet

Nationalität: deutsch

Geburtsdatum: 26.02.1985

Geburtsort: Duisburg

## Schulbildung

1992 - 1995: Grundschule Duisburg / Coburg

1996 - 2004: Justus-von-Liebig Gymnasium Neusäß

2002 - 2004: Pierre-de-Coubertin Gymnasium Erfurt „Eliteschule des Sports“

2004 : Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulbildung

08/2004-12/2010: Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität

Jena, 19.12.11: Approbation als Arzt

**Praktika**

08/2004: Krankenpflegepraktikum in Luxemburg

03/2005: Krankenpflegepraktikum in Valencia (Spanien)

10/2007: Famulatur Innere Medizin im Bezirkskrankenhaus Ückermünde

03/2008: Famulatur Unfallchirurgie an der Universitätsklinik Jena

10/2008: Famulatur Innere Medizin in Pokhara (Nepal)

03/2009: Famulatur Radiologie im Bezirkskrankenhaus Friedrichshafen

2006-2008: Wissenschaftliche Hilfskraft der Anästhesie am Universitätsklinikum Jena

**Sprachen**

Deutsch: Muttersprache

Englisch: Fließend

Französisch: Gute Kenntnisse

Spanisch: Gute Kenntnisse

Tschechisch: Grundkenntnisse

**Sportliche Erfolge**

2003: Weltmeister im Sprint und Bronzemedallengewinner bei den Bahnrad Juniorenweltmeisterschaften in Moskau, Deutscher Meister im Team Sprint, Juniorensportler des Jahres

2004: Bronzemedallengewinner bei den Bahnrad Europameisterschaften in Valencia, zahlreiche Medaillen bei nationalen und internationalen Wettkämpfen

**Interessen** Sport (Radfahren, Bergsport), Schach, Lesen

---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben.

Herzlichst danke Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel für die Vergabe dieses Promotionsthemas, für die Unterstützung und Geduld, mit der er mich stets betreute.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Andreas Deistung für seine hervorragende Unterstützung, die sowohl in zahlreichen Gesprächen und Auseinandersetzungen mit der MR-Thematik, aber auch in der Unterstützung bei der Datenverarbeitung ihren Ausdruck fand.

Herrn Henning Piper vom Institut für Neurologie danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und der Auswertung der Patientendaten.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Pascal Baltzer für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit verdanke ich der Arbeitsgruppe Medizinische Physik. Mein Dank gilt dem Leiter Prof. Dr. rer. nat. med. habil. J.R. Reichenbach und allen Arbeitsmitgliedern. Mein besonderer Dank gilt Herrn Ferdinand Schweser und Thomas Jochmann für die Hilfe bei der Anwendung von LATEX.

Abschließend danke ich meinen Eltern für ihren steten Zuspruch und ihre informelle Unterstützung.

---

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. H.-J. Mentzel, Dipl.-Ing. A. Deistung,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.